

UNIVERSIDAD CENTRAL (MADRID)
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Tesis de doctorado leída en la Universidad Central el 18 de
junio de 1910 tesis para el doctorado en Medicina y Cirugia
por Estanislao Cabanes Badosa**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Estanislao Cabanes Badosa

Madrid, 2015

Valor diagnóstico de los exámenes químicos de orina: Su interpretación en la gota y diabetes sacarina.

Lección para el Doctorado en Medicina y Cirugía
por
Estanislao Cabanes Rodosa

Sea cualquiera la interpretación que se dé, es indudable que la existencia de sustancias anormales en la composición de la orina indica bien claramente que nos hallamos en presencia de una orina patológica, podrá serlo en diverso grado, podrá ser más o menos patológica, pero es patológica siempre.

El examen de orina resulta en este caso fácil y concluyente; es fácil porque bastan métodos cualitativos para determinar la presencia de ciertos cuerpos que no se hallan normalmente en la orina, su sola presencia funda el carácter de orina patológica; es concluyente porque en ningún caso del todo fisiológico se encuentran los tales componentes en la orina. Bien es posible que la eliminación de tales sustancias constituya un acto de defensa orgánica más es expresión de un algo anormal que

en aquel organismo ocurre. Prescindiremos, pues, de que el hecho de la eliminación de glucosa, de urobilina, etc, etc, no constituya en si un hecho patológico, ya que libra al organismo de una intoxicación rápida que sobrevendría si dichas sustancias no se eliminaran por ella, la eliminación de sustancias anormales constituye, pues, un hecho que no es fisiológico pero si salvador del organismo, más lo cierto es que la eliminación de sustancias anormales constituye á manera de un síntoma, es expresión de un algo patológico, es pues una orina patológica aquella en que tales cuerpos se encuentran.

Más, el caso es más difícil cuando se trate de variaciones cuantitativas de sustancias componentes normales de la orina. Si bien es cierto que la química nos da medio exacto para su determinación cuantitativa

ello no nos basta, precisa en este caso una serie de determinaciones que nos conducen a averiguar la cantidad de cada sustancia eliminada en la unidad de tiempo (24 horas) por la unidad de materia viva (1 kilogramo) y aun así las variaciones fisiológicas que afectan a la cantidad de sustancia, de tal o cual naturaleza, eliminada, son en ocasiones muy notables, para impedir en muchos casos dar valor alguno al resultado del análisis si no tenemos a la par en cuenta las condiciones fisiológicas a que se halla sometido el individuo, tales como la cantidad de alimentación, naturaleza de la misma, cantidad y naturaleza del trabajo efectuado y una multitud de condiciones biológicas que iremos estudiando sucesivamente.

El hecho es que ocurren en la secreción urinaria modificaciones muy notables en su composición química cuan-

titativa no solo en los casos de enfermedad sino aun dentro del estado fisiológico.

De todos modos los exámenes adquirirían mucho más valor si se buscara siempre la cantidad de tal o cual componente eliminada en 24 horas por kilogramo de albúmina fija, de albúmina viva. El valor del recambio del peso del individuo es expuesto a error, nos da números poco apropiados, pues lo que realmente vive es la albúmina viva y no el peso total de la materia que forma al individuo, no existiendo entre ambos una relación constante. El que la grasa, origen de la obesidad y del aumento de peso de determinados sujetos no es causa que contribuya a los cambios intracelulares, constituye una simple reserva de energía que no interviene para nada en dichos cambios; lo que vive en el organismo es la albúmina de los protoplasmas celulares, la al-

albúmina fija.

Bouchard nos ha dado el medio de calcular la albúmina fija conociendo la talla, peso, grado de musculatura y desarrollo del armazón óseo.

Como quiera que la composición del cuerpo humano es por kilogramos, según Von Noorden

Albumina fija	-	148 g.
Albumina circulante	-	12 "
Grasa	_____	130 "
Agua	_____	660 "
Materia mineral	-	50 "
		<hr/>
		1000 "

tendremos que peso del cuerpo en kilogramos por 0.148 nos dará peso de la albúmina fija (en kilogramos), así como multiplicando por 0.130 obtendríamos el peso de la grasa.

De modo que tenemos que en el sujeto normal:

$$\text{Peso (en Kg)} \times 0.148 = \text{albúmina fija (en Kg)}$$

Además existen sujetos anormales, que, por poseer mucha o poca grasa, etc, etc, el peso de albúmina fija no resulte en la relación indicada. Por esto es preciso hallar el peso que les correspondería partiendo de la talla, número es el de la talla más constante pues sabido es que la grasa hace aumentar el peso pero no hace aumentar la talla del individuo; los obesos tienen menos albúmina fija que la correspondiente a su peso y en cambio tienen la que corresponde a su talla.

Por lo dicho es mejor partir del peso medio que correspondería a la talla, que se hallará multiplicando la talla en dm por 8 y restando del producto 66 (sin embargo a partir de la talla 1.82 m. debe restarse 67 y a partir de 1.90 m. debe restarse 68.) así obtendremos el peso del sujeto en Kilogramos.

Además, en los diversos sujetos, existe una distinta relación entre el peso del esqueleto y el de los músculos y vísceras, el mayor o menor desarrollo del esqueleto constituye la compleción. Claro está que para un determinado peso será distinta la cantidad de albumina fija según la compleción, de aquí una corrección que debe hacerse. Lo mismo ocurre con el desarrollo de la musculatura ya que la masa muscular constituye casi la totalidad de la albúmina fija. La corrección por compleción y musculatura se hace multiplicando el peso medio que corresponde a la talla por los siguientes coeficientes:

Compleción			
Muy fuerte	1.12	Delgada ----- 0.96
Fuerte	-----	1.08	Flaca ----- 0.92
Poco fuerte	-----	1.04	Muy flaca -- 0.88.
Medio	-----	1'	

Musculatura

Muy robusta ----	1.24	Mediana ----	1'
Robusta -----	1.12	Debil -----	0.95.
Poco robusta ----	1.06	Muy debil ---	0.90.

La complexión se aprecia por la anchura del torax y el espesor de los huesos a nivel de las muñecas y del tobillo. La musculatura por el espesor de los tendones y el volumen de las masas musculares.

Ejemplo de determinación de la albúmina fija. Supongamos un hombre de 39 años cuya talla es 1.65 metros (16.5 decímetros) su cintura de 0.98 metros (9.8 decímetros), su peso es 77 Kg., su complexión y musculatura mediales.

Hemos de buscar su peso medio, que determinaremos como sigue:

$$\begin{array}{r} \text{Falle} \dots\dots 16.5 \text{ dm} \\ \times 8 \\ \hline 132.0 \end{array}$$

y restando 66

$$\begin{array}{r} 132.0 \\ - 66 \\ \hline 66.0 \text{ Kg.} \end{array}$$

66 Kg. es el peso medio que debería tener el sujeto si fuese normal su musculatura y complexión siendo su edad superior a 30 años. Si bien el sujeto pesa 77 Kg. debería pesar 66 Kg. y estos 11 Kg. de exceso no corresponden a la albúmina sino principalmente a la grasa.

Para hallar la albúmina fija no hay más que multiplicar el peso medio por 0.148

$$\begin{array}{r} 66 \\ \times 0.148 \\ \hline 528 \\ 264 \\ 66 \\ \hline 9.768 \end{array}$$

por lo tanto 9.468 Kg. es el peso de la albúmina fija de dicho sujeto.

De este modo, y previo este dato, es posible calcular la cantidad de cada sustancia normal eliminada en 24h. por Kg. de albúmina viva, tal como se practica hoy con el nitrógeno en la determinación de la actividad histolítica, así los datos serian comparables y tendrian mucho más valor.

Mucho se ha estudiado el mecanismo de la secreción urinaria, más, lo cierto es que hoy todavía no lo conocemos exactamente pero sí sabemos las leyes á que obedece, las cuales, nos permiten dar valor de gran importancia á las modificaciones químicas de la orina como expresión de alteraciones del quimismo orgánico.

La teoria puramente mecánica sostenida por Ludwig ha debido ser necesariamente impugnada por la teoria

fisiológica de Heindenhain que impone acciones selectivas en las células epiteliales del órgano, cuyas células son diferentes según el sitio que ocupan y cuyas acciones resultan también diferentes según lo sean estas células. La teoría fisiológica es también la defendida por Bunge y se comprende que sea la defendida por gran número de experimentadores que no encuentran criterio, que, bajo el punto de vista físico-químico, pueda explicar el paso a la orina de ciertas sustancias de la sangre con exclusión de ciertas otras.

Efectivamente, bien es cierto que son ~~coloides~~ cristaloideos todas las sustancias contenidas en la orina normal pero también lo es el hecho de que fisiológicamente las albúminas de la sangre no son retenidas por el solo hecho de ser coloides ya ^{que} coloides son también la ovoalbúmina y la caseína las cuales, no obstante, atraviesan con rapidez el filtro renal y lo

mismo ocurre con ciertas sustancias insolubles en el plasma sanguíneo, como la grasa de la médula ósea cuando llega a la sangre o el aceite de hígado de bacalao si es inyectado en la misma, que son eliminados por el riñón; de lo primero tenemos ejemplo corriente en la lipuria que sigue frecuentemente a las fracturas de los huesos largos en su diáfisis.

Actualmente solo podemos decir con respecto a la eliminación de sustancias por vía renal: Las sustancias químicas son secretadas por la vía urinaria sin otra relación, por lo que respecta a su naturaleza y caracteres, que ~~el ser~~, ya, materias extrañas a los componentes del organismo, ya sustancias que fisiológicamente deben ser eliminadas por dicha vía, las cuales lo son en tanta mayor cantidad cuanto en mayor cantidad se producen y en mayor proporción se encuentran en la sangre. La sangre es nuestro medio interno y el riñón es

12

el órgano encargado de velar por la normalidad de dicho líquido. Por esto tiene tan gran importancia la composición de la sangre en relación con la composición urinaria. Así es que las sustancias anormales que llegan a la sangre son eliminadas en la orina por el riñón y las sustancias que integran normalmente la orina se encuentran en este líquido en cantidades mayores cuando la tasa de las mismas en la sangre está aumentada, siempre en el supuesto de que el funcionalismo renal no esté alterado.

El indicado principio es aplicable lo mismo al individuo sano que al enfermo, con tal de que el funcionalismo renal sea normal, y es marcado especialmente para el agua, hasta el punto de que llega al dominio vulgar el hecho de que "quien mucho bebe mucha orina", de modo que existe una poliuria por aumento de agua en la sangre hasta el punto que ha

podido suponerse la siguiente conexión cronológica de los hechos en algunos casos de diabetes insípida: los enfermos sufren un aumento exagerado de su sensación de sed (neuróticos), la satisfacen, consecutivamente vienen las enormes cantidades de orina. Y así se desprende con seguridad del hecho de que la prohibición de los líquidos haya curado la diabetes en el espacio de pocos días. Por igual mecanismo se ha explicado la poliuria de los diabéticos glucosúricos, que tan relacionada se halla con la sensación de sed.

Vicerversa, cuando disminuye la cantidad de agua en la sangre disminuye también la cantidad de orina eliminada, por esto es que los sujetos que beben poco, absorben poco o secretan grandes cantidades de líquido por otras vías distintas de la renal, producen escasa orina.

En los casos en que la cantidad de orina es me-

por que la ordinaria disminuye mucho más la cantidad de agua secretada que la de los componentes fijos, por lo cual la orina es más concentrada y su peso específico aumenta. Es lo contrario de lo que ocurre siempre en la poliuria en la cual la orina aparece siempre más diluida y por lo tanto menos densa.

Además del agua hay muchas otras sustancias que actúan en la sangre como excretores y entre ellas figuran numerosos cuerpos sólidos de la orina normal. Los epitelios muestran una sensibilidad especial para cada una de estas sustancias. Claro está que lo que rige la eliminación de un cuerpo es su presencia en la sangre, pero, el factor esencial no es la cantidad absoluta en que se halla en la misma sino que estriba en la proporción en que su cantidad se halla en relación a la tasa media ordinariamente contenida

en el plasma. Los epitelios renales son de tal condición que no reaccionan a la presencia de cada sustancia sino cuando la sangre la contiene en una proporción dada, al excederse este límite los cuerpos aparecen en la orina en una cantidad proporcional y en cambio si una sustancia se encuentra en la sangre en una tasa subnormal los riñones reducen su eliminación al minimum. Esta circunstancia es la que hace que el examen químico de la orina sea para el médico uno de los métodos de investigación más importantes, ya que la cifra de eliminación de muchas sustancias nos informa de la cantidad en que las tales ingresan o se forman en el organismo.

Los datos indicados nos permiten comprender el valor que han de tener los exámenes químicos de orina como expresión de las modificaciones químicas de la san-

que y por tanto de las modificaciones químicas orgánicas, aun que hemos de convenir en que el mecanismo de la secreción urinaria no está perfectamente explicado por un mecanismo físico-químico y el tener que recurrir á las acciones vitales de las células es dejar el fenómeno sin explicación. No obstante, un mecanismo químico no se encuentra y un mecanismo físico nos explica solamente la relación existente entre la presión sanguínea y la cantidad de líquido segregado máxándonos como es escasa la cantidad de orina cuando es pequeña la presión arterial (de lo que tenemos buen ejemplo en la oliguria de los cardíacos en cuanto se presentan fenómenos de insuficiencia del miocardio) y en la poliuria de los enfermos con hipertensión arterial (como ocurre en los que padecen nefritis intersticial en los que hay poliuria á pesar de las lesiones renales)

19

Se desprende de lo indicado que la orina elimina pronto las sustancias extrañas á la composición normal del organismo, y elimina en mayor proporción las sustancias normales cuando estas se producen en exceso ó ingresan en mayor proporción que la ordinaria, constituyendo ello un medio de defensa de la integridad química del organismo, más variando los procesos químicos intraorgánicos por los cambios de alimentación, de condiciones físicas del medio ambiente, actividad orgánica y alteraciones químicas del curso de los procesos biológicos, forzosamente que por todas estas causas ha de variar la composición de la orina.

Más recordemos que los tres primeros medios de variación de los indicados son originados por mecanismos fisiológicos.

Para demostrar como puede variar la orina en su

composición únicamente por mecanismo fisiológico, pueden citarse los resultados obtenidos por Bunge en un mismo individuo sin más que variar la alimentación, que estaba constituida en el primer caso solo por carne asada y en el segundo por pan y un poco de manteca y en uno y otro caso dando como bebida agua en la cantidad naturalmente reclamada por el organismo.

	Cant. elim. en 24 h.			Cant. elimin. en 24 h.	
	Régimen carne	Pan		Régimen carne	Pan
Volumen	1672	1920	Cal	0.328	0.339
Urea	67.2	20.6	Magnesia	0.294	0.139
Ácido úrico	1.398	0.253	Cloro	3.814	4.996
Creatinina	2.163	0.961	Ácido sulfúrico	4.674	1.265
Potasa	3.308	1.314	Ácido fosfórico	3.437	1.658
Sosa	3.991	3.923			

Estos datos nos hacen ver bien claramente cuan grandes son las diferencias, especialmente en urea y ácido úrico, es que el organismo tiende al equilibrio del nitrógeno y por esto elimina en forma de urea y ácido úrico el exceso que ingiere en la alimentación muy azoada de igual modo que disminuye el secretado cuando se le impone el ayuno del mismo.

Así mismo, un régimen alimenticio abundante en frutas de las que contienen gran cantidad de sales alcalinas formadas por ácidos orgánicos, como los limones que contienen un citrato muy ácido, las manzanas que contienen malatos etc, etc, son capaces de hacer cambiar la reacción de la orina de ácida en alcalina, ya que los ácidos orgánicos por oxidación intrasorgánica se convierten en carbonatos.

Ya hemos citado la influencia de la cantidad de líquidos ingerida en la cantidad de orina eliminada. Cuando in-

Introducimos en nuestro organismo grandes cantidades de líquido aumenta paralelamente el volumen de orina que emitimos, y como quiera que la cantidad de sólidos eliminada no varía, forzosamente disminuye la concentración de la orina. La poliuria es todavía más notable después de la ingestión de bebidas más o menos diuréticas (leche, cerveza) sin hablar de ciertos medicamentos que aumentan dicha secreción (diuréticos) y de los que aumentan la presión sanguínea o que la disminuyen que hacen variar paralelamente la cantidad de orina eliminada.

Incluso los caracteres del medio exterior ejercen su influencia sobre la secreción urinaria para producir variaciones fisiológicas bastante notables. Su influencia más marcada se debe al estado higrométrico y obra principalmente modificando el volumen de orina eliminada en las 24 horas ya que el riñón elimina el vapor acuoso que debía ser exhalado por los pulmones y por la

piel con el aumento del contenido acuoso de la orina. Así es como se ha podido comprobar como en los climas secos disminuye el volumen de la orina si bien persiste igual la cantidad de principios sólidos eliminados en las 24 horas.

La temperatura influye también en igual sentido, obra con su elevación disminuyendo el estado higrométrico y originando así la oliguria a la par que favoreciendo la eliminación de sudor que contribuye por su parte a la disminución del volumen de la orina segregada.

Lo más notable es que las modificaciones aportadas a la orina por tales mecanismos son muy marcadas. Efectivamente, el volumen es susceptible de aumentar hasta el duplo y aun el triplo del normal por razón del estado higrométrico combinado con la abundancia de bebida de acción más o menos diurética; igualmente puede reducirse a una fracción del normal por las

condiciones contrarias.

El color y la densidad de la orina cambian a la par que la concentración y en las mismas proporciones; la orina más concentrada es más coloreada (ya que tiene la misma cantidad de colorante en menor volumen) y más densa (ya que contiene la misma cantidad de principios sólidos en menor volumen) y el hecho inverso tiene lugar con la orina muy acuosa, muy diluida. El color puede variar así muchísimo por todas las causas fisiológicas que contribuyen al aumento ó disminución del volumen de orina. La densidad puede sufrir también por este mecanismo grandes oscilaciones dentro de lo fisiológico, hasta el punto de que siendo la densidad normal de la orina 1'014 á 1'022 puede elevarse á 1'030 por la reunión de circunstancias no patológicas.

In cuanto á la reacción de la orina el cambio puede ser aun más notable. La orina normal es corrientemente

de reacción ácida, su acidez normal se admite que alcanza, expresada en ácido clorhídrico, de 1'54 á 1'83 en las 24 horas. La acidez no solo puede aumentar ó disminuir mucho, separándose de las cifras indicadas, y esto por circunstancias fisiológicas, sino que puede llegar á invertirse la reacción y pasar á alcalina sencillamente por el hecho ya indicado de una alimentación muy abundante en sales de ácidos orgánicos.

Las cantidades de ácido úrico, de urea y de ácido fólico, eliminadas en 24 horas, pueden multiplicarse ó reducirse enormemente con la única intervención de circunstancias fisiológicas. Recordemos sino las distintas cifras halladas por Bunge en un mismo individuo únicamente por el cambio de alimentación.

Hasta la glucosuria puede aparecer en el individuo más sano después de la ingestión de azucarados en cantidad abundante y aparece con seguridad si la cantidad de que

dispone el organismo en 24 horas (comprendiendo los hidrocarburos que se originan del desdoblamiento de las moléculas albuminosas y de las transformaciones intraorgánicas de las grasas) es de 650 gramos, que es la cantidad máxima que puede destruir el individuo sano de peso normal.

Evidentemente pues que las diferencias cuantitativas de los componentes normales de la orina tienen un gran valor fisiológico, bajo este punto de vista los más mínimos detalles tienen un gran interés, ya que todo desde lo meramente somático hasta lo psíquico se refleja en la composición de la ~~orina~~ ^{orina} su análisis físico y químico detallado ilustran acerca de los cambios producidos en las mutaciones materiales del organismo en relación con lo que sobre este actúa que origina necesariamente modificaciones en los procesos químicos intraorgánicos, más esta misma sensibilidad del producto secretado á las acciones fisiológicas

es causa de la disminución del valor diagnóstico de los exámenes químicos de orina, si estas variaciones no se tienen en cuenta.

Por lo dicho es que el fisiólogo debe buscar los más mínimos detalles en la composición de la orina y en cambio el clínico, hoy, se limita a buscar un número de datos mucho menor o variaciones más notables.

Se ha objetado también que el recurrir únicamente a lo que se elimina por la orina, prescindiendo de lo que se elimina por las demás vías, quita valor a los exámenes químicos de orina, máxime existiendo una vía de eliminación de tanta importancia como la mucosa intestinal (los productos eliminados por ella salen con las heces fecales). A tal suposición parece actualmente no se le debe conceder valor ya que permite una relación constante entre la cantidad de cada substancia que se elimina por la orina y la eliminada por las heces, proporción que varía pa-

ra cada sustancia pero que permite siempre igual en una misma (indicando la preferencia que tienen estas en eliminarse por una u otra via ~~preferentemente~~ segun su naturaleza). segun esto si se duplica la cantidad de determinada sustancia eliminada por la orina se duplicará tambien la de la misma eliminada por las heces y otras vias y por tanto la cantidad total eliminada se duplicará tambien: se sigue pues en el organismo la misma variación que en la orina. Este hecho varia no obstante cuando hay lesión de alguna de las vias de eliminación, esta es en ese caso suplida por las demás, así es como en los casos en que existe disminucion de la permeabilidad renal disminuye la eliminación por via urinaria y aumenta la eliminación por heces fecales, etc, etc, explicandonos como es posible la vida de un organismo cuya eliminación de principios por via renal es tan escasa: en este caso varia la proporción entre la eliminación renal y la eliminación total resultando muy favorecida esta.

La objeción quedaría también desvanecida con solo considerar que fisiológicamente la eliminación por vía renal representa casi la totalidad de la excreción.

Interin no se haga la exploración en la forma que propongo, forzosamente tendrá que darse un grandísimo valor o un valor nulo, según las circunstancias, a los exámenes químicos de orina.

Antes creíase que dichos exámenes cualitativos y cuantitativos dependían exclusivamente, en sus resultados, de las condiciones químicas intraorgánicas del individuo y por esto se les daba una importancia exagerada, hoy sabemos, y hemos indicado ya en el curso del presente trabajo, que lo que la orina ~~contiene~~ depende principalmente de lo que el individuo ingiere. Por esto y por no precisar las condiciones de experimentación han perdido valor en el sentido clínico y en cambio han ganado en sentido fisiológico.

La urea que antes se tenía muy en cuenta vemos

hoy que depende mucho de la cantidad de albuminoides que se ingieren, pudiendo variar fácilmente en la proporción de 1:2. Por esto es que su determinación pierde valor en el sentido clínico y en cambio lo gana en el fisiológico demostrando como el organismo tiende al equilibrio del nitrógeno, eliminando el exceso que no aprovecha.

Con respecto al ácido úrico antes se tenía en cuenta únicamente la cifra bruta para hacer un diagnóstico, hoy se sabe que en el ácido úrico secretado entran dos sumandos, el exógeno y el endógeno. El exógeno depende de las nucleínas contenidas en la alimentación, por esto se consiguen las enormes diferencias que hemos indicado en la experimentación de Bunge ya citada, sin embargo en parte es endógeno y hay que aprovechar esta parte, ello se puede conseguir teniendo en cuenta la alimentación del sujeto que nos puede orientar sobre la canti-

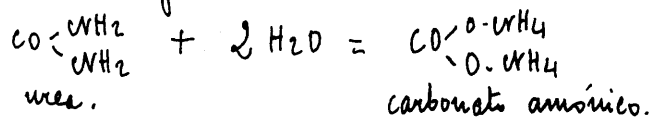
dad del exógeno que debemos secluir, ya que no tiene valor clínico.

Con respecto al valor clínico de la reacción de la orina, hemos de distinguir también. Ya hemos indicado que la orina es normalmente ácida y hemos indicado el grado de esta acidez, en muchos casos fisiológicos la reacción llega a hacerse dudosa y aun anfótera, puede también (y ya lo hemos indicado) según el régimen alimenticio, una orina fisiológica hacerse alcalina. La reacción depende de la relación entre el ion fosfato y el ion metal, es que el fosfato monosódico $\text{PhO}_4\text{H}_2\text{Na}$ es ácido al tornesol y el bisódico PhO_4HNa_2 alcalino al mismo indicador (a pesar de ser sal ácida) y la reacción de la orina depende de las relaciones entre ambos.

La reacción de la orina cuando es alcalina puede ser debida a que contenga mucho fosfato bisódico o a que contenga

ga amoniacos. Si la alcalinidad es debida al fosfato bisódico no tiene importancia clínica, depende de lo que se ingiere, pues las sales alcalinas de ácidos orgánicos se queman en el organismo hasta la formación de carbonato alcalino, por esto los limones que contienen un citrato muy ácido, las uvas que contienen bitartrato, las manzanas y peras que contienen malatos, dan lugar, gracias a la oxidación de estos compuestos químicos, a la formación de carbonatos los cuales son eliminados por la orina y al reaccionar con el fosfato monosódico (ácido al tornusol) lo transforman en bisódico (alcalino al mismo indicador) y aun en trisódico (todavía más alcalino).

En cambio la alcalinidad debida al amoniacos es siempre muy grave. Es debida a la fermentación amoniacal de la urea por el *Bacterioccus ureae* de Van Eiegem, la reacción es una hidrólisis en que la urea se transforma en carbonato amoníaco.



faltan en aquellos cuya alcalinidad es debida al potasio o al sodio.

La densidad de la orina se considera normal siempre que está comprendida entre los límites 1'014 y 1'022. Sin embargo puede bajar hasta 1'010 en un individuo que accidentalmente haya bebido mucho, sin que por ello sea una orina patológica. Para precisar por el solo hecho de una densidad baja el caracter patológico de una orina se hace preciso que esta cifra baja sea constante, se trata entonces de un individuo que elimina constantemente mucha orina y por tanto se trata de una diabetes, aun que sea insípida, es generalmente una orina nerviosa, propia del histerismo, lo cual ya marca caracter patológico tanto más cuanto que el individuo tiene excesivo trabajo y a la larga se presenta frecuentemente albuminuria, además de que ha de ser un individuo que ha de beber mucho, diluye con ello excesivamente los jugos digestivos y a la larga acaban por presentarse alteraciones digestivas. En resumen:

rola por una gran constancia, las densidades bajas indican caracter patológico en una orina que no presenta otra alteración.

Se consideran densidades altas a las superiores a 1'022 y alarmantes desde 1'030. La causa puede hallarse en los trastornos en la circulación con estancación sanguínea en los vasos renales y estancación en los canalículos del riñón, sale entonces una orina más concentrada, es el caso que se ofrece en los cánceres en los cuales puede llegar a 1'024 constante por tal mecanismo, son orinas que por su concentración exponen a la larga a la precipitación de algún principio y que por su hiperacididad resultan irritantes, su color es rubido ya que debido a la oliguria hay mayor concentración de colorante. Las orinas superiores a densidad 1'030, si son pálidas indican diabetes glucosúrica, en la cual la glucosuria nos explica el aumento de densidad y la poliuria la palidez, de todos modos, caso de hallar la glucosa, debemos asegurarnos de si es permanente, pues podría ser tran-

itoria, debida a la ingestión de grandes cantidades de azucarados.

Vemos pues, un caracter patológico más o menos marcado en las orinas de densidad superior a la normal.

Las materias minerales dependen tambien de lo que se ingiere, si se ingiere mucha sal aumenta el cloruro sódico de la orina.

El ácido fosfórico depende del ingerido en la alimentación y tambien del que se elimina por via intestinal. La cantidad de fosfatos eliminada en 24 horas por el adulto de peso normal oscila entre 2'50 g y 3'50 g. expresada en anhídrido fosfórico, habiéndose comprobado que si a dicho individuo sano le damos con la alimentación cantidades de carbonato cálcico elimina menos fosfatos por la orina, ya que, en este caso, aumenta la eliminación por las heces fecales.

Aun los sedimentos químicos, como los podríamos llamar, (no organizados) a los que tanta importancia diagnóstica se ha concedido, están sumamente influenciados por la reacción de la orina. Uni-

camente hemos de conocer la reacción de la orina y los caracteres macroscópicos más salientes del precipitado y podemos indicar la naturaleza química del mismo.

Si la reacción es ácida los sedimentos pueden tener color rojo ladrillo ó rosáceo pálido y son de ácido úrico ó uratos. Es que el ácido úrico fija la materia colorante roja. Los uratos alcalinos de constitución muy ácida (cuadriuratos de los metales alcalinos) toman el color rosáceo pálido. El microscopio nos demostrará la existencia de cristales típicos de ácido úrico ó bien la existencia de esferillas.

Si la reacción es alcalina los sedimentos químicos completamente blancos son de oxalato de cal (que no fija la materia colorante) y al microscopio se observan los cristales en forma de robes de cartas. No se disuelven en el ácido acético pero sí inmediatamente en el clorhídrico. El oxalato de cal puede proceder de

los alimentos, ya que el ácido oxálico es casi incombustible en el organismo, es que el grupo carboxilo (CO.OH) es muy combustible únicamente cuando vá unido al ~~oxhidrilo~~ alcoholico (OH) transformándose rápidamente entonces como ocurre con el ácido tartárico, ácido málico, etc, etc, que se oxidan eliminándose en forma de carbonatos alcalinos. De modo que los oxalatos eliminados en la orina dependen generalmente de los oxalatos de la alimentación, sin embargo, en algunos casos, pueden proceder del metabolismo viciado de los hidratos de carbono, como se ha podido observar en los animales en los que se ha producido ~~gastroenteritis~~.

Los sedimentos en una orina alcalina amoniacal; si tienen color rosáceo son de urato amónico (ya que es insoluble y el ácido úrico fija la materia colorante); si son blancos serán de fosfato amonio-magnésico o fosfato cálcico, de los cuales el fosfato amonio-magnésico se precipita en cristales en for-

ma de atand y muy grandes, pero es preciso que la formación se haga lentamente como cuando existe fermentación amoniacal de la urea (cuando producimos la precipitación artificialmente por la adición de amoníaco a la orina, el fosfato amónico-magnésico aparece al microscopio en forma de hojitas de helecho, pues en este caso, la precipitación se produce rápidamente y los cristales se agrupan y resultan pequeños). El fosfato bicálcico y tricálcico aparecen al microscopio en forma de cuñas alargadas. La existencia de dichos precipitados depende de la fermentación amoniacal de la urea, sea en el interior de la vejiga urinaria (cistitis) o en el exterior, por su alteración, no tiene valor diagnóstico para expresar los cambios orgánicos.

Vamos por consiguiente que la existencia de cristales de determinados cuerpos en la orina no quiere decir que estos cuerpos estén en cantidad tal que sobresaturaría la orina normal, ni quiere que los tales cuerpos estén en cantidad superior en peso ni en nu-

cho a la normal, sino que dependen unicamente de la modificación del disolvente, es que las propiedades de este cambiaron preferentemente su reacción y ya sabemos el escaso valor diagnóstico que este tiene. Comprobaremos además lo que acabamos de indicar cuando tratemos de las cantidades de ácido úrico eliminadas por los gotosos y de la resistencia de cristales de ácido úrico y de uratos en la orina de los mismos, entonces, veremos como es la hiperacidosis de la orina, la causa de la precipitación de los tales cristales, y que la tal precipitación no significa que se halle el ácido úrico aumentado.

Vemos pues que la orina se modifica en su composición química, especialmente por lo que se refiere a los componentes normales, por multitud de circunstancias fisiológicas, las cuales, aisladas, pero sobre todo por su reunión, llegan a producir modificaciones muy notables. Como quiera que en estas modificaciones estriba el valor diagnóstico de los exámenes químicos de

la orina y resultando que las modificaciones fisiológicas y patológicas se vienen a superponer constantemente, ya para neutralizarse recíprocamente ya para sumarse unas á otras en un mismo sentido segun los casos, de aquí que pierden mucho como valor diagnóstico los exámenes químicos de orina si las tales variaciones fisiológicas no se tienen en cuenta.

Lo que la orina sufre constantes oscilaciones en su composición por todo lo que son cambios intraorgánicos, ya fisiológicos, ya patológicos, sus oscilaciones son comparables á las de una balanza que marcha á la par de su sensibilidad, es pues la orina una balanza sumamente sensible en este concepto.

Más, todo tiene su causa, todo tiene su razón de ser en las variaciones continuas que sufre la orina y lo único que precisa para que alcance su máximum, como valor diagnóstico, es tener en cuenta estas variaciones fisiológicas, para descontar su

influencia o para evitarla. Entonces nos quedarían limpias las modificaciones patológicas y naturalmente que adquiriría la orina muchísimo más valor diagnóstico pues evidentemente todos los procesos patológicos han de determinar cambios en el producto de excreción renal por la solidaridad que une los procesos intraorgánicos y las formas de la materia que de ellos se deriva.

Lo que precisamente lo característico de la vida es el cambio de materia. De una parte tenemos la asimilación, pero como quiera que la vida supone un trabajo, forzosa-mente necesita energía, y esta procede de transformaciones de la materia, resultando cuerpos degradados (sin energía o con energía es-casa) que han de echarse fuera de la célula, es la desasimila-ción celular. Tales cuerpos pasan a la sangre y han de echarse entonces fuera del organismo, para que no vuelvan a las células.

En el organismo, estos productos de desasimilación, llamados catabólicos, están escaso tiempo en contacto con la célula, de lo contrario viene autointoxicación por tales productos, por esto, rápidamente se reflejan en la orina las alteraciones de los procesos químicos intraorgánicos, ya que dichos cuerpos son rápidamente eliminados por ella.

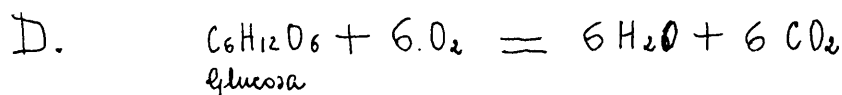
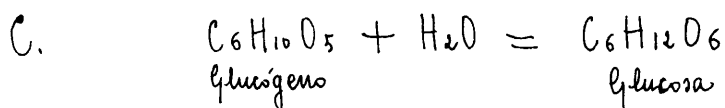
Es indudable, pues, el grandísimo valor diagnóstico que las modificaciones químicas de la orina han de adquirir, más para ello precisan ciertas condiciones que deben cumplirse, siempre, si se quieren evitar causas de error. Brevemente que sería indispensable: 1º referir siempre la cantidad de cada sustancia eliminada al kilogramo de albúmina viva; 2º calcular la cantidad eliminada por dicha unidad de medida en 24 horas; 3º eliminar las variaciones fisiológicas sea desquitando su influencia cuando se conozca muy bien, sea sometien-

do a unas mismas condiciones fisiológicas tipo a los individuos objetos de esta investigación.

Las enfermedades por retardo de la nutrición: Su concepto químico.

Los procesos químicos intraorgánicos dan lugar a la destrucción de la albúmina, del azúcar y de la grasa, para aprovechar la energética resultante de la combustión de las mismas.

El azúcar y la grasa son oxidados hasta el límite, en circunstancias normales, dando lugar a anhídrido carbónico y agua, forma bajo la que se eliminan los residuos de su destrucción. Cuando la oxidación no es completa, la glucosa no transformada es eliminada por el riñón en substancia



y vemos que es eliminada por fin en estado de urea, ácido sulfúrico, anhídrido carbónico y agua. La urea resultante es eliminada principalmente por la orina; el ácido sulfúrico, combinado, es eliminado también por dicha vía; el anhídrido carbónico, lo es por vía respiratoria; el agua, por las vías respiratoria y renal principalmente. La albúmina, no es nunca eliminada en sustancia por la orina por la sola causa de su insuficiente destrucción.

La mencionada destrucción intrasorgánica de la albúmina, azúcar y grasa, puede ser más o menos completa y aun excesiva. Resultan cuando es incompleta, las modalidades

de la nutrición que apellidamos distrofias, y cuando es excesiva las denominamos enfermedades consuntivas.

En las enfermedades que constituyen el primer grupo el carácter distrófico está bien marcado; la disminución de la actividad proteolítica (de destrucción de la albúmina) origina la gota, la disminución de la actividad glucolítica (de destrucción de la glucosa) engendra la diabetes sacarina, la disminución de la actividad lipolítica (de destrucción de la grasa) engendra la obesidad. Los resultados inmediatos, son, que con la disminución de la actividad proteolítica los proteicos se eliminan ~~incompletamente~~ transformados, la de la actividad glucolítica origina la expulsión en sustancia por la orina de la glucosa que no es oxidada, la disminución de la actividad lipolítica conduce a la acumulación intrasorgánica de la grasa no oxidada.

En todas las enfermedades mencionadas la causa

íntima del transtorno nutritivo se halle en la alteración de las respectivas zimasas, las cuales deben tener entre sí íntimas relaciones ya que dichas enfermedades generalmente se asocian.

Es pues muy aceptable la denominación de enfermedades por retardo de la nutrición dada á estas, todo tiende hoy á hacer creer que en la intimidad del organismo los procesos metabólicos se sostienen y realizan merced á la actividad de fermentos solubles (es decir, enzimas ó zimasas, como hoy se les denomina), que obran hidrolizando y deshidratando, oxidando y reduciendo, etc. Si algo se opone á la actividad de algún fermento, tenemos una enfermedad con retardo de nutrición.

Nada deben sorprendernos, por consiguiente, sus analogías clínicas, no debe sorprendernos que en patología médica se estudien juntas, en un mismo capítulo.

La gota y el ácido úrico:

Es la gota una enfermedad crónica que determina accesos agudos dolorosos, paroxísticos, acompañados de inflamación articular.

Admitese que la caracteriza patogenicamente, una insuficiencia en la actividad proteolítica.

Durante el periodo de cronicidad el exceso en la producción de cuerpos intermedios, que no llegan al término fisiológico de la oxidación de la molécula albuminosa, (que como dijimos son la urea, ácido sulfúrico, anhídrido carbónico y agua), produce un estado de intoxicación crónica traducido por malestar general, jaquecas, erupciones cutáneas, es decir, por un mal estado habitual de salud.

El acceso de gota es considerado como consecuen-

cia de haber llegado al máximo la perturbación nutritiva, es considerado desde los más primitivos tiempos como útil y salvador y la opinión halla su confirmación en el hecho de que al terminar el acceso de gota el enfermo se halla en mejor estado de salud que el que tenía antes del acceso. Después de él reaparece la acumulación de tóxicos que va aumentando progresivamente y llega a determinar un nuevo acceso agudo salvador, seguido de la misma mejoría inmediata.

Hemos indicado el parentesco de las diversas enfermedades artísticas patogenicamente consideradas, por esto es que ellas se asocian frecuentemente en los gotosos. Por esto la obesidad no debe extrañarnos que resulte 3 veces más frecuente en los gotosos que en otros enfermos, el asma 4 veces, el acné 3 veces, la litiasis urica 3 veces, la diabetes 2 veces.

En la actualidad se están estudiando dichos trans-

torios distroóficos en los casos llamados de artritis provocada. El quimismo orgánico tiene lugar en dichos gotosos bajo el mismo modelo que en los artríticos hereditarios que luego describiremos. Es que bajo la influencia de una higiene deficiente, de una alimentación demasiado copiosa, se hacen realmente artríticos individuos que no lo eran, se ha desarrollado en ellos un trastorno nutritivo que los artríticos poseen desde su nacimiento.

Que la gota es un trastorno nutritivo lo indica bien claro el papel que en ella juega la intoxicación, la alimentación por la cara así como otras intoxicaciones (aun que sean producidas por los alimentos más apreciados) no solo son capaces de provocar la aparición de la gota en individuos no predispuestos sino que provocan la aparición de los accesos en los gotosos, lo cual viene a indicarnos que estos vie-

nen á constituir un grado más avanzado en la modificación del proceso nutritivo.

Mecanismos nutritivos relativamente sencillos son los que se desarrollan en la monera, en la ameba, en el microbio unicelular, como en toda célula con vida independiente, más donde, como en el hombre, se exigen mecanismos de nutrición mucho más complejos en los que intervienen secreciones especiales y complejas para la digestión, oxidasas, hidrasas, reductasas, etc, etc, se comprende que la alteración ha de ser muy fácil y por tanto muy frecuente.

Indudablemente que como trastorno nutritivo que es ha de ser muy marcada la influencia que sobre la gota ejerce la alimentación, ello se halla demostrado por el hecho citado por Bouchard quien nos dice que los goteros inveterados que viven en París tienen por lo regular dos accesos anuales, el uno

53

en Febrero o Marzo, después de las grandes comidas de Invierno, el otro en Octubre, tras el primer mes de caza.

Por si el papel de la intoxicación en la gota no fuera bastante marcado recordemos la influencia que tiene sobre ella el saturnismo, intoxicación que es capaz de provocar la aparición y que en toda circunstancia produce modificaciones bien notables en el curso de la gota.

Todo cuanto hemos dicho induce a pensar que existe en la gota un trastorno nutritivo, más las dificultades empiezan en cuanto se trata de estudiar con precisión la naturaleza del mismo.

Admitiéndose hace mucho tiempo, al ver la precipitación tan frecuente de ácidos úricos y uratos ácidos cuando se enfria la orina de los gotosos, que el trastorno nutritivo que caracteriza la gota debe consistir en una insufi-

ciente oxidación de los proteicos que no llegan al término urea sino que quedan en ellos en un término de inferior oxidación, constituido por el ácido úrico, el cual origina la discrasia ácida causa del mal estado general, las esclerosis de los gotosos, y la precipitación del ácido úrico en diversas partes del organismo habia de originar los ataques dolorosos tan frecuentes en estos enfermos. Cree Lecoqché que el acceso de gota se declara en el momento en que el individuo no puede eliminar todo el ácido úrico producido en su organismo, ve-se entonces ^{x obligado} ~~exte~~ destruir el que no puede eliminar, lo cual consigue durante el acceso.

Fundábase tal modo de pensar en que mucho tiempo antes de que los enfermos se sientan afectados de gota articular, produciense en sus riñones descargas de ácido úrico, que se elimina disueltos en la orina, más esta, al enfriarse, deja preci-

fitar una arenilla formada por uratos ácidos y ácido úrico, en otras ocasiones el ácido úrico se precipita en el origen de las vías secretoras de la orina dando lugar á las arenillas y cálculos urinarios o bien se precipita en el mismo riñón originando una gota visceral. Citame numerosos casos en comprobación de lo indicado, Lecomché nos habla de un enfermo que tenía un cólico nefrítico anual por espacio de 34 años antes de que sobreviniera el primer acceso de gota.

Más, hemos de hacer notar que modernas observaciones nos indican lo que a continuación expresaré y que está en contradicción con el criterio que se tenía con anterioridad y por tanto con lo expuesto más arriba.

Buena prueba de ello es lo que dice el Dr. Carrasido (Madrid) al hablar en su obra de química biológica de la génesis del ácido úrico en el organismo. Dice que se crea

antes que el aumento de la proporción normal eliminada en la orina lo motivaba la insuficiencia de las oxidaciones intracelulares, por lo cual se detenían en el punto en que solo subsiste la cantidad que pueden disolver los líquidos del organismo sin llegar hasta el término de la urea los fragmentos resultantes de la destrucción de los albuminoides. En tal concepto, la urea era estimada como producto de perfecta oxidación, y el ácido úrico como el hollín del organismo resagado en la escala de la combustión.

Se impugnó este razonamiento advirtiéndose que las aves, cuya respiración es la más activa de todos los animales, eliminan la mayor parte del nitrógeno en forma de ácido úrico, hasta el punto de que la cantidad de dicho elemento introducido en su organismo en sencillas combinaciones amidadas, como la leucina, la glicocola y la misma urea aumentan la cantidad del

ácido úrico eliminado. Y, aplicando el criterio teleológico, también se podía objetar que el organismo humano, aun en el estado fisiológico más perfecto, oxida incompletamente las materias nitrogenadas, sin poner término en ningún caso á la obra de la combustión, por qué siempre es segregado con la urea algo de ácido úrico.

Las dudas sugeridas por estas consideraciones, se hicieron más vehementes con el conocimiento químico de las nucleínas al descubrir las íntimas relaciones que existen entre el ácido úrico y las bases nucleínicas. Entonces se fijó la atención en varios hechos fisiológicos que se explican muy bien mediante aquellas relaciones, al mismo tiempo que se rectificó la interpretación errónea del precipitado úrico, que, por enfriamiento, se deposita en la orina de los artísticos, de los gotosos y de los que padecen afecciones catarrales.

Se creía que en estos casos la precipitación era

motivada por un exceso de ácido úrico, el cual realmente no alcanza las proporciones necesarias para que el fenómeno se efectúe por la sola causa de la variación cuantitativa. Lo que aumenta en tales casos es el grado de acidez de la orina, el cual se opone á que exista en el líquido el urato monosódico, cuyo coeficiente de solubilidad es 1'8 por 1.000 á la temperatura del cuerpo humano, produciéndose en cambio, el cuatriurato, que se desdobra en biurato y ácido úrico, cuyos respectivos coeficientes de solubilidad son, el del primero el ya indicado, y 0'15 por 1.000 el del segundo. La precipitación del ácido úrico en la orina no supone la hipersecreción (ya lo decía en un capítulo anterior del presente trabajo).

El caso patológico en que hay aumento bien probado de ácido úrico es la leucocitemia, considerada como cáncer de la sangre, en el que la proliferación excesiva de los leucocitos

lleva consigo la gran destrucción de los mismos, y, por consiguiente, de sus nucleínas, produciendo gran cantidad de bases nucleínicas. La quinina, que suspende los movimientos amiboides de los leucocitos, retrasando su evolución, disminuye la cantidad de ácido úrico eliminado; en cambio la pilocarpina, que los exalta, la aumenta. La sangre de los niños es más rica en leucocitos que la de los adultos, lo mismo que la de las personas cuya alimentación es copiosa y muy nitrogenada, y las cantidades de ácido úrico se ven aumentadas en relación con la de aquellos elementos nucleados de la sangre.

Sustituyendo en la alimentación la carne muscular por órganos ricos en nucleínas, también aumenta el ácido úrico eliminado.

Todos estos datos son en favor del origen nucleínico del ácido úrico y así lo afirma el Dr. Barracido, quien nos recuerda además que si bien "in vitro", por la oxidación de las nucleínas

se ha llegado á las bases xánticas y no al ácido úrico, Florbaczewski tomando pulpa de bazo (órgano rico en leucocitos y por tanto en nucleínas) que fué puesta en digestión 10 horas á 50° en agua y el líquido filtrado tratado por acetato básico de plomo (que precipita las bases xánticas y el ácido úrico), después de hervido aparece la xantina y la hipoxantina. Si en vez de hervirlo se mezcla con sangre arterial, sosteniendo durante algun tiempo la temperatura de 40° aparece el ácido úrico, á cuyo mismo resultado conducen el agua oxigenada y hasta el oxígeno atmosférico. Es que la oxidación de las bases xánticas que no se efectúa en presencia del oxígeno con las especies químicas puras, se realiza en el líquido complejo resultante de la digestión con agua á 50° del bazo, cuya oxidación debe hallarse en este caso favorecida por las oxidases contenidas en el bazo. De ello debe deducirse, y así lo hace el Dr. Carrasido, que no tiene valor el argumento opuesto

al origen nucleínico del ácido úrico, y es más, atribuye el que las aves eliminen la mayor parte del nitrógeno en forma de ácido úrico y no de urea al hecho de ser nucleados sus hematíes, y además en ellas la mayor actividad de su respiración es circunstancia favorable para realizar la difícil oxidación que transforma las bases reánticas en ácido úrico.

Para explicarnos como el nitrógeno de los albuminoides no nucleínicos de los alimentos en las aves (y aun los compuestos anidados en las mismas) se elimina en forma de ácido úrico, y no de urea como en los mamíferos, es preciso suponer una síntesis "in vivo" efectuada con la glicocola y la urea a la temperatura del organismo por el intermedio de las zimazas deshidratantes (anhidrasas), tal es la opinión de H. Corbaczewski.

H. Wiener partiendo del supuesto de que el ácido úrico se forma por síntesis en las aves, experimentó en pollos

administrándoles en repetidas inyecciones subcutáneas cantidades considerables de urea mezclada con diversos ácidos orgánicos, resultando que si el ácido mezclado es el tartrónico aumenta considerablemente ^{el ácido úrico} ~~la urea~~ eliminado, cosa que no ocurre con otros ácidos orgánicos de lo que deduce que la urea y el ácido tartrónico deben ser los generadores del ácido dialúrico, que combinándose con otra molécula de urea origina el ácido úrico.

Conocemos que el origen del ácido úrico y bases purínicas urinares, de las purinas urinarias en una palabra, se halla principalmente, casi del todo, en la alimentación, más las sustancias alimenticias no contienen ácido úrico mientras que este cuerpo forma un 60% o más de las eliminaciones purínicas urinarias totales (generalmente un 90%).

Es que hoy debemos admitir, y así lo corrobora la experimentación, que el ácido úrico se forma en el organismo á

partir de las purinas. La adenina, la guanina y la hipoxantina se oxidan bajo la influencia de las oxidasas transformándose en ácido úrico y los formadores de las purinas como los ácidos nucleínicos, timo-nucleínicos y el α nucleinato sódico se transforman también en ácido úrico por oxidación orgánica. Ya hemos dicho que estas propiedades han sido demostradas *in vitro*, sirviéndose del extracto de bazo y podemos añadir que también han sido demostradas en el extracto de hígado y el de riñones, a lo que se recuerda que se atribuye el papel transformador a fermentos oxidasas contenidos en estos órganos.

Respecto a la existencia de tales fermentos se considera un hecho desde el momento en que han sido aislados. Esto ha hecho Schittenhelm precipitando el extracto por sobreculturación por el sulfato amónico (precipita las purinas), el líquido filtrado (separado del precipitado) contiene los fermentos activos

mezclados a diversas materias orgánicas pero exentos de nucleos proteidos y de bases púricas.

Debemos pues admitir, y es de gran importancia desde el punto de vista fisiológico, y clínico, la existencia de un proceso regular de oxidación intra-orgánica que lleva a los nucleos proteidos de la alimentación a ser eliminados, en último término, ~~se eliminados~~ en proporción más o menos considerable al estado de ácido úrico.

Además, conviene tener en cuenta que si bien el ácido úrico formado en el organismo a partir de las purinas alimenticias representa la mayor parte de las purinas eliminadas, en cambio el ácido úrico introducido (formado ya) en el organismo se elimina en forma distinta: E. Bendire y Schittenhelm dieron a los conejos ácido úrico, disuelto a beneficio de la piperacina, por vía venosa, subcutánea, y bucal. La introducción por vía venosa per-

mite encontrar en la orina el máximum de ácido úrico, es decir un 10 á 25 %. Respecto á la vía subcutánea, la inyección de 0.50 g. de ácido úrico disuelto introducido bajo la piel del conejo ha permitido hallar en la orina 0.084 de sustancia introducida ó sea un 17 %. La ingestión (vía bucal) permite solamente encontrar en la orina un 1 ó 2 % del ácido úrico administrado.

Sin embargo, parece ser que los conejos no son los animales mejor elegidos para esta clase de experimentos puesto que el ácido úrico es para ellos anormal y además no tienen ocasión de degradar las nucleo-albúminas en el régimen alimenticio ordinario. En todo caso lo que demuestra es la aptitud de los organismos, aun los de los conejos, para retener el ácido úrico y las purinas, convirtiéndose así en demostración palpable del fenómeno de la retención úrica (aunque precavida para considerarse

la demostración de gran valor demostrar que el ácido úrico ingerido por el organismo en sustancia no es destruido en el seno del mismo y aun que no es eliminado por otras vías, heces fecales principalmente).

En cuanto a las bases purícas urinarias están constituidas principalmente por hipoxantina y xantina, es que estas son las más estables en el organismo y por tanto las menos susceptibles de ser modificadas en el metabolismo hasta la eliminación por el riñón. En ellas se transforman las demás bases purícas, parece que la guanina se transforma en xantina y la adenina en hipoxantina y que esta se transforma después en xantina explicándose los indicios de hipoxantina urinaria por ser la transformación incompleta.

Es indudable que los tejidos tienen la propiedad de destruir el ácido úrico oxidándolo y haciéndolo pasar

á urea, en cuya forma se elimina, por consiguiente, si suponemos que esta aptitud está disminuida en los gotosos, nos sería forzoso admitir que dicho trastorno, de dicho proceso fermentativo, puede contribuir á aumentar la cantidad de ácido úrico eliminado por los gotosos ya que en ellos dejaría de ser destruido tanto el exógeno como el endógeno. Mas, no todos los autores están conformes con este modo de considerar las cosas y admiten que únicamente existe aumento del ácido úrico (teniendo en cuenta su origen albuminosos) en las enfermedades en que existe aumento en la destrucción nuclear y admitiendo que es la destrucción de los leucocitos y por lo tanto la de sus nucleínas lo que principalmente contribuye á aumentar el ácido úrico eliminado, es que la destrucción de sus nucleínas dé lugar á gran cantidad de bases nucleínicas que son las que ya dijimos se transforman en ácido úrico en el interior del organismo. Uno de los argumentos más

eficaces que corroboran esta hipótesis es que en las afecciones en que aumenta más la cantidad de ácido úrico es la leucocitemia, donde la cantidad de ácido úrico eliminado por la orina en 24 horas puede alcanzar la enorme cifra de 5.40 gramos, y en esta enfermedad el examen microscópico de la sangre nos indica el considerable aumento que sufren los leucocitos de la misma, los cuales al destruirse dejan libres sus bases nucleínicas, que pasan a ácidos úricos. Y aun no falta autor como Hofmeister que hace observar que la ingestión de alimentos determina el aumento de leucocitos y de ácido úrico eliminado.

Todos los experimentos practicados, a la par que los hechos citados, inducen a creer en el origen nucleínico del ácido úrico, el cual se originaría por la descomposición nucleínica de los tejidos y especialmente de los glóbulos blancos, y como un exceso de alimentación, además del número y cantidad de purinas

que contiene, hace crecer el número de estos, de aquí porqué en este caso aumenta el ácido úrico eliminado.

Todo ello hace que la cantidad de ácido úrico eliminado en las 24 horas sea muy variable en los diversos sujetos, aun en los más sanos, y tanto es así que la cantidad de purinas (compuestos purínicos o reantoúricos) expulsada por la orina en dicha unidad de tiempo no se puede fijar en un número exacto, ni aun aproximado, siendo preciso indicar de 0.20 g. á 0.80 g. para la totalidad de purinas, de las cuales el ácido úrico forma más de sus $\frac{9}{10}$. Una alimentación animal aumenta la cantidad de ácido úrico, una alimentación vegetal la disminuye.

La influencia de la cantidad de agua ingerida, en la eliminación de ácido úrico, parece nula. Gonth primero y después Bouchardat y Harnicot han querido establecer una correlación inversa entre el volumen de la secreción urinaria y la can-

tidad de ácido úrico eliminado en 24 horas, diciendo que los grandes bebedores de agua fabrican menos ácido úrico. Lo que si es cierto es que la abundancia de bebidas es causa de poluria y por tanto de la emisión de una orina menos concentrada y con menor proporción de ácido úrico por mil, pero no hace variar la cantidad de ácido úrico eliminado en las 24 horas, así como una orina más concentrada contiene mayor proporción de dicho cuerpo por mil pero es menos abundante y fácilmente puede resultar que la cantidad de dicho ácido eliminado en 24 horas sea entonces menor.

Si acudimos a los clínicos, nos dicen lo que Spillmann y Haushalter resumen en la siguiente forma, respecto a la eliminación de ácido úrico: la eliminación de ácido úrico se encuentra aumentada en muchas enfermedades agudas tales como fiebre tifoidea, reumatismo articular agudo, acceso de gota, viruela, fiebres infecciosas, así como en diversas afecciones del bazo en to-

das las cuales la desasimilación de los tejidos está sobreactivada; también en el enfisema y la asistolia en las que hay disminución de las oxidaciones. Por el contrario, la cantidad eliminada de ácido úrico se encuentra disminuida en las afecciones crónicas, después de las hemorragias, en las anemias, en la clorosis misma, en las afecciones de la médula y de los riñones, en la gota y en los reumatismos crónicos.

Vemos pues que estos clínicos son también partidarios de que en la gota crónica se halle disminuida la eliminación de ácido úrico y que únicamente se halle aumentada en los accesos de aguda de dicha distrofia. Nos añaden, que en la gota la falta de eliminación parece que es porque se va acumulando en el organismo hasta que llega á un cierto límite en que para su destrucción se presenta el acceso.

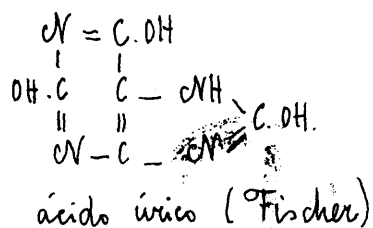
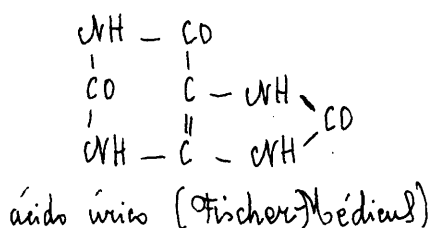
Nos dicen también Spillmann y Schaushalter que

la disolución del ácido úrico y de sus sales poco solubles se halla favorecida en la orina por la temperatura del cuerpo, así es que cuando la orina se enfría se precipitan dando lugar a un sedimento que se redissuelve en el líquido si calentamos a 40° . Este fenómeno se presenta cuando el líquido es muy ácido o en cantidad escasa. La cantidad de fosfato bisódico que el ácido está aumentada en la orina de los gotosos, lo cual determina la cristalización de ácido úrico en el intervalo de los accesos, aunque entonces no contengan un exceso de este cuerpo.

El conocimiento químico del ácido úrico y bases púricas solo en la actualidad se posee completo. Si es de muy lejanos tiempos apreciado el hecho de que el ácido úrico en su forma insoluble constituye una arena roja, es de los sabios de la edad media el haber apreciado la relación existente entre el estado gotoso y la emisión, regular o intermitente, con la orina de

arenillas ó de pequeñas piedras. Más el ácido úrico no fue aislado de la orina y estudiado químicamente hasta Scheele (1776) en una misma época en que lo aisló Bergmann de los cálculos.

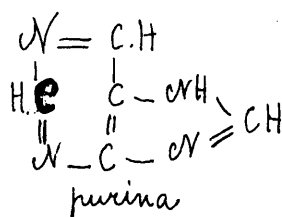
La constitución real del ácido úrico no ha sido establecida hasta 1885 en que Behrend y Roosen confirmaron la fórmula de constitución propuesta por Médicus.



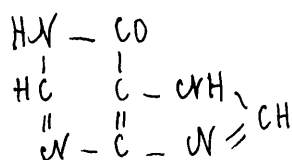
En cuanto á los cuerpos que constituyen los que hoy Fischer ha denominado bases púricas hemos de reconocer que alguno de ellos había sido caracterizado hace mucho tiempo. Así o-

curre con la xantina que Marcet descubrió en 1817 en el estiercol, la guanina aislada en 1845 del guano por Ungar, la hipoxantina descubierta por Scherer en 1850, la monometilxantina aislada por Salomon de la orina y la adenina caracterizada por Kossel.

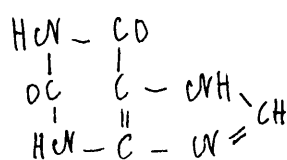
Las relaciones de las bases púricas entre sí y con el ácido úrico han sido definitivamente establecidas gracias a las investigaciones magistrales de Emilio Fischer. Todos son parecidos, todos se caracterizan por la existencia en su molécula de un llamado núcleo púrico. Se puede considerar que el ácido úrico y bases púricas derivan por grados de oxidación de un cuerpo al que Fischer ha llamado purina.



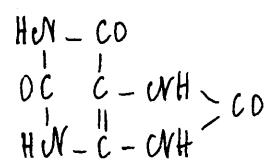
Por esto en los líquidos orgánicos se encuentran la hipoxantina y la xantina al lado del ácido úrico que no es más que el tercer término de oxidación de la serie purica



hipoxantina
6-oxipurina



xantina
2,6,-dioxipurina



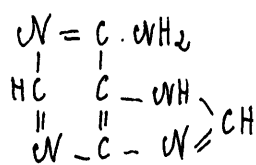
ácido úrico
2-6,8-trioxipurina.

La hipoxantina existe en el jugo muscular de donde se la extrae convenientemente por lo cual se ha llamado también sarcina. Se ha encontrado también en el bazo, hígado y cápsulas suprarrenales y en la sangre y orina de los leucocitémicos. No se ha encontrado en el páncreas.

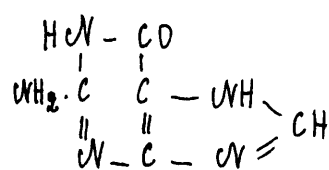
La xantina se extrae del jugo muscular por contenerla en mayor proporción que el hígado, el bazo, el páncreas, el timo

y el cerebro en los que también existe.

Otras bases purínicas acompañan generalmente a las precedentes en los líquidos orgánicos, son las amino-purinas (adenina y guanina)



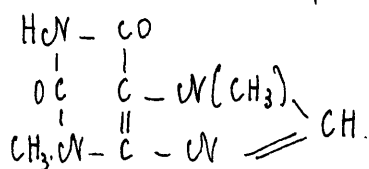
adenina
6-amino-purina



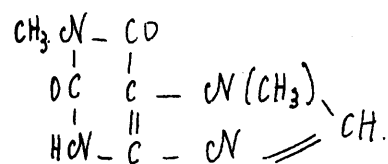
guanina
2-amino, 6-oxipurina

Hemos de indicar además que los alcaloides que encontramos normalmente en el té, café, chocolate, mate y kola tales como la cafeína y la teofilina, a la par que la paraxantina que encontramos frecuentemente en la orina, ofrecen, por su constitución el parecido más estrecho con el ácido úrico, son derivados

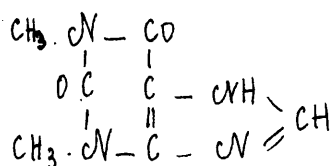
metilicos de la xantina, he aquí sus fórmulas.



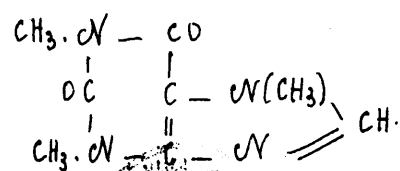
teobromina
3-4-dimetil, 2-6-dioxipurina



paraxantina
1-4-dimetil, 2-6-dioxipurina

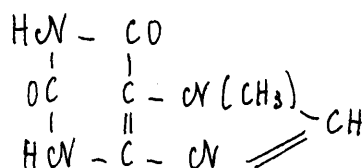


teofilina
1-3-dimetilxantina o
1-3-dimetil, 2-6 dioxipurina



cafeína
1-3,4-trimetilxantina o
1-3-4-trimetil, 2-6 dioxipurina.

La heteroxantina encontrada en pequeña cantidad en la orina del perro, tiene la constitución siguiente:

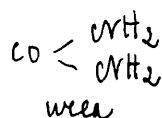


heteropurina
 7 metil, 2-6 diosipurina.

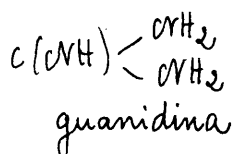
Los derivados metílicos de la purina se conocen con el nombre de bases purínicas y es probable que por metilación se formen en el organismo.

Las bases nucleínicas o bases púricas hasta hoy mejor estudiadas son la hipoxantina, xantina, adenina y guanina, ellas vienen a formar junto con sus derivados una serie muy natural y tanto es así que basta el cotejo de sus fórmulas de constitución y la descripción esbozada de mis monografías para comprender como en el curso de los procesos bioquímicos se pueden producir y transformar recíprocamente todos los términos de la serie.

Todos los bases nucleínicas pueden considerarse como derivados de cadena tricarbónica porque mediante la hidrólisis acompañada de oxidación producen dos moléculas de urea



o de su derivado imídico la guanidina



unidas por una cadena tricarbónica.

Después de lo dicho hemos de convenir en que si aceptamos que el ácido úrico está íntimamente relacionado con los productos resultantes de la descomposición de las nucleínicas, forzosamente tendrá que representar el grado final de la oxidación intravital

de las bases nucleínicas. Por tanto creo que sería de importancia el estudio de la proporción relativa de ácidos úricos y bases nucleínicas eliminados por vía urinaria para formarnos concepto de lo completa que es la oxidación intraorgánica de las indicadas bases. Es un estudio que debiera hacerse en diversas enfermedades y principalmente en la gota.

El ácido úrico eliminado puede tener un origen exógeno siendo en este caso originado por diversos mecanismos. La cafeína y la teobromina se encuentran formadas en los ingesta, especialmente en ciertos alimentos de origen vegetal tales como el cacao, el té, el café y el mate, que los contienen en proporciones notables. Indudablemente que tales alimentos han de originar un aumento en los purínicos eliminados por la secreción urinaria.

Los mismos productos que ingerimos son causa de

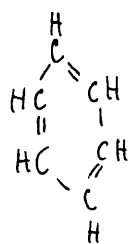
aumento en la cantidad de ácido úrico eliminada. Es que los proteidos en la degradación orgánica son divididos en múltiples fragmentos de los cuales uno es una nucleo-albúmina. Las nuclealbüminas, fraccionándose a su vez, dan origen a una albúmina verdadera y a un cuerpo que contiene un núcleo especial, el ácido nucleico.

$$\text{Nuclealbümina} = \begin{cases} \text{albúmina verdadera} \\ \text{ácido nucleico.} \end{cases}$$

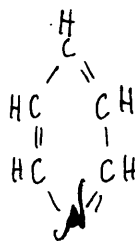
existiendo tantas variedades de ácidos nucleicos como de proteidos y nuclealbüminas distintas. Los ácidos nucleicos tienen por característica el contener cada uno en su molécula una base química de las purinas. Este es el origen más importante, cuantitativamente, del ácido úrico y demás derivados purínicos que se encuentran en la orina humana.

La hidrólisis de los ácidos nucleicos ha sido bien

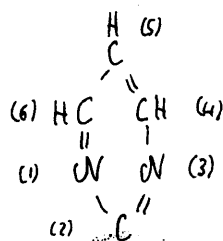
estudiada con el fin de precisar su constitución. Por hidrólisis de dichos ácidos, ácido fosfórico (PhO_4H_3), un hidrato de carbono (pentosa ó epsoe), les llamadas bases nucleínicas (hipoxantina, xantina, adenina y guanina) y los derivados de la pirimidina (cuya constitución indico)



benzene

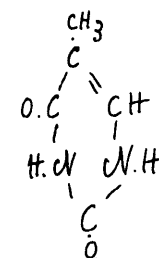


pyridine



pyrimidine

uno de los cuales es la timina



thymine (5-methyl, 2-6-dioxypyrimidine)

No todos los ácidos nucleínicos producen el mismo número de bases nucleínicas y en las mismas proporciones y por esto se impone la existencia de varios ácidos nucleínicos. Rosset cree que cada ácido nucleínico da únicamente una base nucleínica y que el encontrar varias es debido al hecho de operar con la mezcla de varios ácidos.

Los ácidos nucleínicos existen en todos los organismos formando sus nucleoproteidos y a veces también libres a consecuencia del proceso hidrolítico de aquellos. La sustancia denominada por los histólogos cromatina, que evidenciamos porque fija las materias colorantes que tienen los núcleos de las células (cuyas sustancias son generalmente de reacción básicas) es nucleína más o menos hidrolizada y por lo tanto con algo de ácido nucleínico libre.

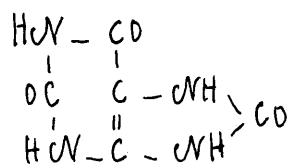
Todos los nucleoproteidos contienen el grupo proté-

tico ácido nucleínico y este es desdoblable dando origen a las bases nucleínicas. Todos ellos son pues fuente de bases nucleínicas. Los nucleoproteidos son los componentes estimados hoy como de más elevada jerarquía orgánica de entre todos los que forman la materia organizada viva, de modo que la anatomía y la fisiología de sus moléculas patentean el importantísimo papel que les está encomendado en las transformaciones bio-químicas. Las acciones sintéticas que parecen tener su especial asiento en los núcleos de las células pueden concebirse consecuencia de la prolífica diferenciación química de los proteidos que los constituyen, y a ellos atribuye Bottazzi la mayor parte de la obra del metabolismo celular.

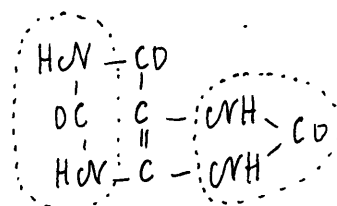
Son pues los nucleoproteidos los compuestos de más elevada jerarquía orgánica y a la vez son la fuente principal del ácido úrico liberado y eliminado por el organismo. Todos

ellos en su desmoronamiento intraorgánico dejan en libertad los derivados tanto-úricos, todos son origen de ácido úrico. Es evidente que si el ácido úrico y las bases nucleínicas son términos de una serie natural en el orden químico, no podrán menos de serlo en el biológico y por esto coexisten en los productos de la actividad vital.

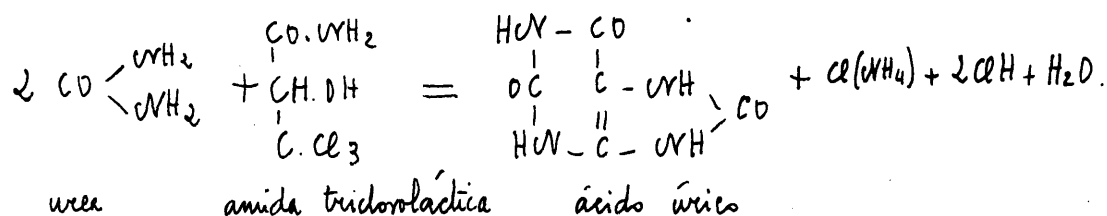
El ácido úrico químicamente considerado es la 2-6-8, trioxipurina



es un derivado de cadena tricarbónica



y esta constitución está bien probada por su síntesis ya que se obtiene fundiendo urea con amida trichloroláctica.



El ácido úrico es sólido, se presenta en pápilas blancas, satinadas, que corresponden al sistema rómbico. Si se precipita lentamente por un ácido de una solución diluida fría y el líquido tiene color, y este es el caso de la orina, se depositan cristales arenáceos coloridos con dos moléculas de agua de cristalización los cuales se van desprendiendo muy lentamente a la temperatura ordinaria, pudiendo explicar la gradual deshidratación la variedad de formas que la observación microscópica del-

cubre en estos cristales. Es muy poco soluble en el agua, hasta el punto de que una parte de ácido úrico requiere 15.000 de agua a la temperatura de 10° .

Uratos: el ácido úrico es tribásico, de sus 4 átomos de hidrógeno solamente 3 son sustituibles por radicales metálicos, resultando entonces los uratos neutros. Cuando solo un átomo de hidrógeno es el substituido resultan los llamados uratos ácidos o biuratos. La molécula de biurato puede unirse a otra de ácido úrico resultando los cuadiuratos (que son sumamente inestables ya que en presencia del agua se van desdoblando en biuratos y ácido úrico).

El ácido úrico y cuadiuratos son mucho más insolubles que los biuratos, esto conviene tenerlo muy en cuenta ya que los sedimentos uráticos que con tanta frecuencia se producen en la orina se atribuyen a exceso de ácido úrico siendo

aí que no es por la excesiva proporción de uratos que se precipitan sino por la gran acidez del líquido que transforma el urato monosódico en uratrato y en ácido úrico libre, substancias mucho menos solubles que el urato monosódico. Estas modificaciones de las substancias y por tanto de los coeficientes de solubilidad son la verdadera causa de la precipitación generadora de muchos trastornos atribuidos a fenómenos que bien examinados son consecuencia de una hiperacidez. Como quiera que la causa esencial de la acidez urinaria se halla en la cantidad de fosfatos ácidos hemos de recordar que normalmente un individuo sano elimina 2'50 a 3'50 g. de fosfatos en Pb_2O_5 en las 24 horas, de los cuales $\frac{2}{5}$ se encuentran al estado de fosfatos neutros ($\text{PbO}_4\text{M}_2\text{H}$) y $\frac{3}{5}$ en forma de fosfatos ácidos ($\text{PbO}_4\text{M}_2\text{H}_2$), pues bien, esta proporción entre las dos especies de fosfatos juega un papel importante en la solubilización urinaria del ácido úrico.

que tiende a cristalizar desde el momento en que la proporción de fosfatos ácidos aumenta.

La importancia del ácido úrico depende de haber sido considerado como el cuerpo especial para la apreciación clínica de las combustiones del organismo por intermedio del emuntorio urinario, pues durante mucho tiempo ha sido considerado como un producto intermedio en la escala de degradación material de los albuminoides en la cual el grado más perfecto estaría constituido por la urea. En estas condiciones la mayor ó menor cantidad de ácido úrico encontrado en la orina constituiría la expresión del mejor ó peor funcionamiento de la máquina nutritiva, si la cantidad de urea disminuía la cantidad de ácido úrico debía aumentar paralelamente. Como quiera que los fenómenos químicos que intervienen en los actos vitales eran considerados únicamente como oxidaciones, se atribuyó la causa del

aumento de ácido úrico a un amortiguamiento o retardo de la nutrición, que correspondía a una disminución de oxidaciones exclusivamente.

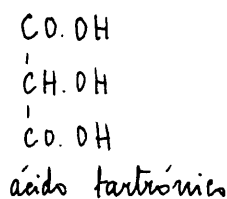
El notable urólogo Měhm rechazó la tesis precedente.

Hoy conocemos mejor el origen real del ácido úrico y de las purinas urinarias. El ácido úrico y sus satélites menos oxidados, las purinas, tienen realmente un origen alimenticio doble y además otro origen denominado endógeno; tienen por consiguiente 3 orígenes.

origen del ac. úrico y purinas	{	alimenticio	{ Los proteidos, nucleoproteínas y nucleinas de los núcleos celulares ingeridos Las purinas libres contenidas en ciertos pro- ductos alimenticios (café, té, B.B...)
		endógeno	

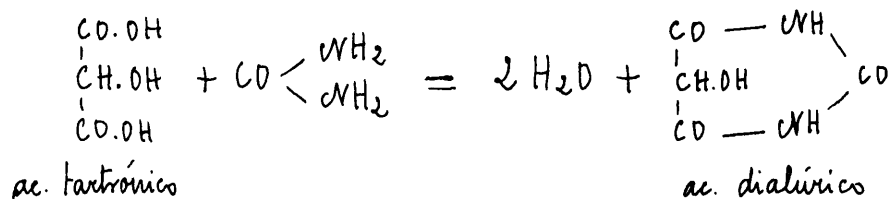
Respecto al origen endógeno existen hechos que lo prueban en el hombre, aproximando más o menos el metabolismo nutritivo humano al de las aves en los que la síntesis de ácido úrico en gran abundancia es la regla, lo mismo que en los reptiles. Es indudable que al menos en las aves y reptiles parte del ácido úrico procede de síntesis de compuestos residuales de molécula más simple.

Según A. Gautier y Wiener se realiza la síntesis gracias a la ingestión con la alimentación humana de sustancias que tienen tres átomos de carbono las cuales se oxidan hasta constituir el ácido tartárico

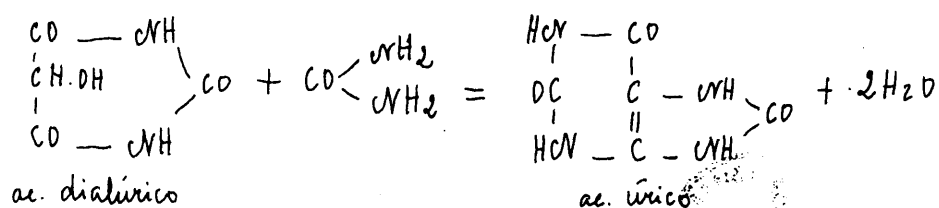


el cual se une a una molécula de urea con eliminación de una

molécula de agua para formar el ácido dialúrico

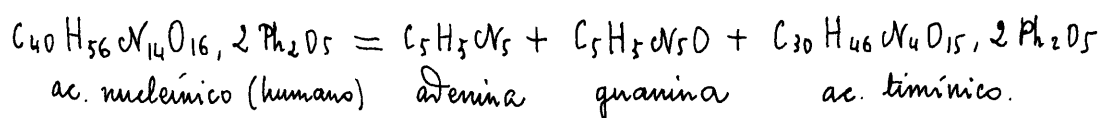


cuyo ácido dialúrico combinándose con una molécula de urea da lugar al ácido úrico.



Respecto al ácido úrico exógeno hemos de indicar que las nucleínas, por ebullición conveniente con los ácidos y las bases, ponen en libertad una sola o dos variedades de bases purínicas, a la par queda en libertad un nuevo compuesto fosforado más simple que en ge-

nerador el ácido nucleínico, es el ácido timínico ó nucleoti-fosfórico.



En las material vegetales existen tambien, aunque en escasa cantidad, compuestos que dan lugar á ácidos nucleínicos diversos y á diferentes proporciones de bases púricas.

Existe una gran variedad de nucleo-albuminas alimenticias.

Al lado de los nucleo-proteidos cuya característica es liberar gracias á una hidrólisis ácido fosfórico y bases púricas á la par que otros numerosos productos, existe otra serie de nucleo-albúminas que por digestión péptica seguida de una hidrólisis conveniente originan un compuesto fosforado más este por ataques ulteriores no origina ni indicios de bases púricas. Los cuerpos obtenidos por digestión de estas nucleo-albúminas son paranucleinas ó pseudo-

nucleinas (en oposición a las nucleinas verdaderas). Entre las más comunes de las nucleosalbuminas generadoras de pseudonucleinas se encuentran la caseína y la vitelina, esto hace comprender el porqué el régimen lácteo y el régimen de huevos son considerados como agentes de purinas.

Además, jamás se ha visto "in vitro", ni "in vivo", la formación de purinas en la degradación de los albuminoides que no tienen el grupo prostético estudiado (se llaman grupos prostéticos a los que no tienen el carácter de albuminoide que en las primeras fases de la digestión se separan de los proteidos; son pues el ácido nucleico, hidrocarbónidos, etc, etc, que se separan de los albuminoides.)

Actualmente podemos afirmar que toda purina urinaria (ácido úrico y satélites) a excepción de las de origen endógeno procede del metabolismo regular intraorgánico y digestivo de las nucleosalbuminas alimenticias.

Eodavía podemos añadir que no solo las nucleoproteínas alimenticias degradadas sino también las de las células orgánicas (núcleos celulares y especialmente de los leucocitos) que en los procesos bioquímicos sufren la degradación son fuente de purinas urinarias. Haremos su estudio al describir el origen endógeno.

Al lado de este origen alimenticio existe otro, alimenticio también, ya que existen sustancias tales como el té, café y chocolate que contienen purinas al estado de libertad o de casi libertad. Estas no están unidas en las combinaciones complejas del grupo de los nucleoproteidos. A las purinas en estas sustancias contenidas, como no pueden sufrir ninguna transformación intracelular que las simplifique, se las encuentra inalteradas en la orina.

Según Burian y Schue las purinas urinarias exógenas corresponden únicamente a una parte de las

introducida con la alimentación porque otra fracción es destruida en el organismo. La cantidad de esta porción destruida es, según Burian y Schur, independiente de la individualidad del organismo, depende únicamente de la naturaleza misma de las purinas alimenticias ingeridas.

El origen endógeno de las purinas (ácido úrico comprendido) es también indudable desde el momento en que experimentos de diversos autores han comprobado que con una alimentación esperta, al análisis, de purinas, una cierta cantidad de purinas (y ácido úrico) continúan siendo eliminados regularmente por vía urinaria. Según Fauvel resulta que la cantidad de purinas y ácido úrico endógenos es constante para un mismo sujeto a condición de que él siga un régimen esperto de purinas.

El origen endógeno de ácido úrico y purinas se

comprende naturalmente por la desasimilación necesaria que sufre cotidianamente todo organismo celular. En todo periodo de la vida hay un coeficiente de usura, comparable con el desgaste que sufren las máquinas que funcionan, el origen de las purinas urinarias endógenas está en el fraccionamiento del núcleo celular que al desasimilarse puede, por sus nucleos purínicos preformados y sus nucleos albuminas verdaderas, ser causa de su formación. Una prueba clínica de ello son las eliminaciones exageradas de ácido úrico que se producen en el curso de la leucocitemia según Fraenkel y Magnus-Levy, esta eliminación exagerada nos indica que en esta enfermedad hay exceso de producción de leucocitos y no defecto de destrucción.

Es preciso indicar también que en el organismo solamente las células bien nucleadas y especializadas contienen proporciones fuertes de proteidos y de nucleos albuminas ver-

daderas susceptibles de contener núcleos púricos (leucitos, células del cerebro, hígado, timo, bazo). En el organismo humano se están destruyendo constantemente núcleos celulares, sus nucleínas al escindirse dejan en libertad las bases reánticas (Kornel y Krüger) tales como la hipoxantina, xantina, adenina, guanina, etc, las cuales por oxidación forman ácido úrico. Sería conveniente apreciar en la orina, no los cuerpos púricos así en globo, sino aprender a determinar cada uno de ellos aisladamente (adenina, guanina, xantina, hipoxantina o sarcosina, citosina) ó al menos los tres grupos siguientes: 1.º adenina, guanina, - 2.º hipoxantina, xantina, - 3.º citosina. Es que en cada uno de estos tres grupos existen diferencias químicas y biológicas notables y es probable que cada uno de ellos proceda de diversas especies de ácidos nucleínicos que a su vez provienen de nucleínas de orígenes distintos.

Dado lo que hemos indicado del origen endógeno de purinas urinarias no puede sorprendernos el aumento del ácido úrico eliminado en la leucocitemia. En ella se encuentran las cifras más altas hasta hoy encontradas, Ebstein vio eliminar 5 g. en un día y se han encontrado aun cifras mayores. Más hay casos de leucocitemia bien comprobada en los cuales la cantidad de ácido úrico se mantuvo en los límites normales, más en ellos Gottlieb pudo comprobar por primera vez el interesante dato del aumento de las bases alopurínicas; existe una tercera variedad de casos en que están aumentadas las cifras de ácido úrico y de las bases alopurínicas. Nada de esto puede sorprendernos conociendo la transformación intraorgánica de estas en aquel. Ya hemos dicho que el aumento de la eliminación purínica ha servido para deducir que en la leucocitemia hay aumento de leucocitos por exceso de producción (acompañado por tanto de exceso de destrucción) y no porqué

haya disminución en la destrucción siendo la producción normal.

Es evidente que siendo múltiple el origen del ácido úrico eliminado por la orina, es evidente también que el ácido úrico exógeno ha de venir á complicar el estudio de la eliminación purínica al menos si no se tiene á todos los individuos en idénticas condiciones de régimen alimenticio. A pesar de ello, y sacando promedios que invaliden las múltiples causas de error por no haber procedido así, se ha podido averiguar que existen modificaciones en la eliminación de ácido úrico en la gota.

El análisis de la orina de los gotosos parece haber demostrado que en la época del ataque (en cuanto aparecen el dolor y la inflamación) el ácido úrico eliminado se halla aumentado. Pueden análogamente aumentar durante el ataque los cuerpos alopurínicos. Después del ataque el ácido úrico va

disminuyendo lentamente hasta volver a la normal.

W. His ha demostrado que en los días que preceden a los ataques intensos de gota la cantidad de ácido úrico eliminado disminuye unas veces rápida y otras lentamente y la eliminación alcanza los grados más bajos de uno a tres días antes del acceso. Entre los ataques His encontró normal la tasa de ácido úrico. Sin embargo no falta quien cree que la eliminación de ácido úrico se halla siempre aumentada en los gotosos y que no diagnostica esta diátesis si no encuentra aumentada la tasa de ácido úrico aun fuera de los accesos de gota (Bouchard). Garrot y Lente afirman que el ácido úrico disminuye en la gota crónica.

Todas las opiniones coinciden en lo que se refiere al aumento de ácido úrico eliminado durante los accesos, más todas las opiniones se contradicen cuando se hace referencia a la eliminación úrica fuera de los accesos. Quien admite que fuera

del acoso la eliminación úrica se halla disminuida, al menos en los periodos que preceden al acceso, quien admite que es normal, quien que se halla aumentada.

Creo que tales discordancias han de radicarse forzosamente en haberse seguido métodos diferentes é imperfectos en la dosificación del ácido úrico y bases púricas.

Como otros diversos puntos que hacen referencia al metabolismo intraorgánico de los cuerpos que juegan un papel en la nutrición, el estudio de las eliminaciones úrica y púrica no puede progresar y generalizarse hasta que se abandonen los antiguos métodos analíticos inexactos y sean substituidos por métodos cuantitativos precisos y mejor aun si se recurre siempre al mismo método para evitar así las pequeñas causas de error que aun pueda tener.

Con el antiguo método de Hbintz de pre-

precipitación por el ácido clorhídrico se obtienen resultados de muy pocos valores. Es frecuente ver que algunas muestras de orina no dejan por este método precipitar ni siquiera indicios de ácido úrico, otras precipitan $\frac{1}{3}$, la mitad, pero nunca todo en absoluto. Por este método las bases purínicas no precipitan y por tanto no son dosificadas. La causa de la inconstancia de este método no es bien conocida, parece que depende de la naturaleza de la dieta a que ha estado sometido el enfermo, ciertos productos alimenticios dan lugar a compuestos úricos que precipitan fácilmente por la adición de ácido clorhídrico y hasta espontáneamente, otros, por el contrario, dan lugar a compuestos úricos que no precipitan.

Podemos añadir que este método por lo fácil ha sido el más empleado.

Según los experimentos de Fauvel para precisar la

ineptitud del método de Heintz y de buscar las causas de las inconstancias en la precipitación del ácido úrico resulta. 1.º) Que con el régimen cárneo el ácido clorhídrico precipita proporciones de ácido úrico variables del 20 al 50 % del total, por el calor y la concentración en el vaso el ácido úrico precipita casi completamente; 2.º) con el régimen vegetariano pobre en purinas, el ácido úrico no precipita por el ácido clorhídrico, el calor y la concentración no producen ninguna precipitación de dicho ácido. En el régimen vegetariano rico en purinas la precipitación es insignificante. 3.º) en el régimen lácteo regido un cierto tiempo no hay precipitación de ácido úrico por el ácido clorhídrico.

El caso es que según parece hay diversas formas de ácido úrico urinario, uno es fácilmente precipitable por los ácidos y otro no es precipitable por tales cuerpos pero si dosificable íntegramente por medio de las sales de plata y de cobre. El ácido úrico

se elimina pues segun diversas modalidades químicas sin duda vecinas pero diferentes.

Se ha buscado una causa que explique el hecho indicado, parece ser que el ácido úrico se encuentra en el organismo en estado de combinación (unido al ácido tímico segun Schmoll) y se elimina por la orina en un género de combinación que varia, resultando las desigualdades de precipitación explicables por el hecho de las diversas combinaciones de ácido úrico formadas y eliminadas y admitiendo que las eliminadas en el régimen vegetariano son más solubles en el complejo medio orina o bien que son más estables y no se pueden escindir, dejando libre el ácido úrico, bajo la influencia del ácido clorhídrico.

Con el fin de contribuir personalmente al estudio de la eliminación física en el periodo de la gota que se halla lejos del acceso, por ser este el caso discutido, indicaré el resul-

tado de mis investigaciones sobre el particular, que hacen referencia a la determinación del ácido úrico con bases purícas (eliminación puríca total) en 8 casos de gota fuera del periodo del acceso de agudas. Los casos clínicos indudables de gota, todos han tenido accesos de agudas (no incluye los exámenes practicados en multitud de casos dudosos), todos estaban sometidos a un régimen más o menos estricto de purinas.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

		cant. de purinas por mil			Vol. de orina en 24h.		Purinas en 24h.
					cc		g.
Orina	A	0' 336			1348		0' 463
	B	0' 384			1400		0' 534
	C	0' 325			1420		0' 461
	D	0' 332			1388		0' 460
	E	0' 411			1380		0' 559
	F	0' 398			1435		0' 564

Orina	{ Q. H	cantidad de purinas por mil.	Vol. orina en 24h.	Purinas en 24h.
		0' 661	1280	0' 846 g.
		0' 419	1369	0' 443 "

Resulta del examen de los datos precedentes que en el periodo de cronicidad de la gota, cuando los enfermos están sometidos a un régimen adecuado, (escaso en purinas) la cantidad de ácido úrico, mejor dicho, la cantidad total de purinas eliminada, permite dentro de los límites normales en las 24 horas. Unicamente la orina Q. resulta con un aumento de purinas ya que resulta 0' 846 g. en las 24 horas siendo así que los límites normales oscilan entre 0' 20 a 0' 80 g. en la misma unidad de tiempo.

Indico a continuación el proceder empleado, con todos sus detalles, en el análisis de las purinas urinarias con el fin

de hacer los resultados comparables con los de otros investigadores que quieran seguir esta labor por mi emprendida.

El procedimiento seguido es el de Haycraft modificado por Denigél. En él se precipitan los compuestos uricos en combinaciones argéntico-magnésicas y después se valora la plata no precipitada en una parte alícuota del líquido filtrado.

Vertiendo en la orina nitrato de plata amoniacal precipitan los uratos, pero no los cloruros, por ser soluble el argéntico en el amoníaco. Si juntamente se vierte la mezcla magnésica los fosfatos se precipitarán por esta, y así el precipitado argéntico será tan solo de compuestos uricos.

El procedimiento es de rápida ejecución teniendo preparadas las disoluciones.

Sol. N.º 1:

Se toma un matraz de un litro en el que se colocan 100 g. de

cloruro magnésico, 150 g. de cloruro amónico, se añade amoníaco (sol. acuosa concentrada) hasta disolución y luego completa hasta 1000 cc con amoníaco.

Un volumen de esta solución se mezcla con otro igual de solución decinormal de nitrato argéntico (tomo un volumen de solución decinormal de nitrato argéntico y añado la anterior hasta doblar el volumen), resulta la solución semi-decinormal argéntico-amoniacal-magnésica (es mucho más estable que la de las sales ~~neutras~~ de plata).

Sol. N° 2.

Se disuelven 18 g. de cianuro potásico en 500 cc de agua destilada y se añaden 10 cc de amoníaco. Dicha solución se valora de modo que se combine con un volumen igual de la solución de nitrato argéntico decinormal. Se usa como indicador el yoduro potásico (la misma solución N° 4).

Sol. N° 3.

Es la solución decinormal de nitrato argéntico (14 g. de Nitrato argéntico puro y seco en litro: es necesario valorar con el cloruro sódico)

Sol. N° 4.

Solución de Agua destilada 80 g. Yoduro potásico 20 g. Amoniaco 2 g.

Práctica del método:

Se toman 100^{cc} de orina, añaden 25^{cc} de la solución N° 1. mezcla y filtra. Del líquido filtrado se toman 100^{cc} que corresponden a 80^{cc} de orina.

A dicho líquido filtrado se añaden 10^{cc} de la solución N° 2 y unas gotas de sol. N° 4 (Yoduro potásico que sirve de indicador) y después mediante la bureta se va añadiendo la solución decinormal de nitrato argéntico (sol. N° 3) hasta enturbiamiento persistente anotando

lo gastado.

Cálculo:

Los 100 cc de líquido filtrado corresponden a 80 cc de orina y 20 cc de la sol. N.º 2 (semi-decinormal de nitrato argéntico) que equivalen a 10 cc de sol. decinormal de nitrato argéntico.

Ahora bien, de estos 10 cc una parte han sido precipitados por los compuestos urato-úricos de la orina, pero queda un exceso. Al añadir los 10 cc de solución de cianuro potásico se combinarán con este exceso y quedará un remanente igual al número de centímetros cúbicos de sol. de nitrato argéntico que se combinaron con los compuestos urato-úricos.

Este remanente es el que se determina con la solución decinormal de nitrato argéntico nuevamente, usando como indicador el yoduro potásico.

El número de centímetros cúbicos (y fracción) de sol.

deinormal de nitrato argéntico, multiplicados por 0'21 nos dá la cantidad de purinas por mil de líquido, expresadas en ácido úrico.

Este procedimiento es muy recomendable pues averigua la eliminación purínica total, no solo la de ácido úrico. Gracias a él se ha podido, en lo que hace referencia a lo fisiológico, establecer el término medio de compuestos purínicos eliminados por un individuo normal bajo la influencia de tal o cual régimen, así como después de la ingestión de sustancias especiales para ver como influyen estas en la eliminación purínica. Se llega así a números muy constantes para un mismo régimen y que varían con el mismo. Lo indicado viene a su vez en comprobación de la exactitud del método que indico. Se concibe el mejor de cuanto, hasta hoy, se han propuesto con este fin.

La glucosuria y la diabetes sacarina. Valor clínico de la glucosuria.

Otra de las sustancias anormales cuya presencia en la orina tiene mayor importancia, es la glucosa. La eliminación de glucosa por vía urinaria constituye la glucosuria. La glucosuria es un síntoma, no es una enfermedad.

Y precisamente el nombre de sustancia anormal de la orina no cuadra a la glucosa. puesto que actualmente está bien demostrado que existe normalmente en la orina, aunque en pequeña cantidad, lo cual nos indica no obstante que debe considerarse como aumento en la cantidad de glucosa existente en la orina lo que antes se llamaba glucosuria y llamar hiperglucosuria a dicha eliminación aumentada.

Uás, lo cierto es que para encontrar glucosa en

la orina normal precisa emplear procedimientos de concentración o reactivos muy sensibles. La orina normal no acusa su glucosa por el reactivo Fehling y esto es lo que tiene importancia clínica indudable ya que sus indicaciones son sumamente útiles ya que nos indican siempre la anormalidad, la glucosuria al reactivo Fehling se convierte en hiperglucosuria verdadera. De todos modos sería conveniente la substitución de la palabra así como se emplea la palabra hiperglicemia donde que conocemos la glicemia normal (0.50 a 1% de glucosa en la sangre normal).

Ya que admitimos a las indicaciones del reactivo Fehling como reveladoras de la anormalidad, hemos de indicar también que el Fehling puede inducir a errores sea porque esté alterado, sea porque existen en la orina otros reductores que la glucosa y en cantidad abundante tales

como el ácido úrico abundante o bien otros cuerpos eliminados como resultado de la ingestión de determinados medicamentos. En todos estos casos el Fehling puede ser reducido sin precisar la existencia de glucosa.

Es que las combinaciones dobles del ácido glucurónico son capaces de reducir el Fehling y las tales combinaciones dobles se eliminan por la orina después de la ingestión de alcanfor, morfina, paracresol, ácido salicílico, salol, talina, ácido crisofánico, sacarina, santonina y mentol, cuerpos que se administran frecuentemente como medicamentos, así como en ciertos estados fisiológicos y patológicos en que hay formación exagerada de indol y de escatol. Es que el ácido glucurónico se forma en el organismo animal en estado fisiológico por oxidación del azúcar de uva, del cual difiere poco, constituyendo un producto intermedio en los cambios or-

gánios ya que pronto es destruido y solo aparece en la orina cuando logra combinarse en el organismo con otras sustancias, escapando así a la oxidación. Las sustancias que, ellas o sus productos de desdoblamiento, se combinan con el ácido glucurónico, son las ya indicadas.

No obstante y aun que siempre hay que hacer la distinción, la existencia de cantidades abundantes de ácido glucurónico en la orina parece relacionada con la diabetes sacarina y la glucosuria alimenticia, tal que tras la ingestión de cantidades considerables de ~~ácido glucurónico~~^{glucosa} se secreta en ocasiones ácido glucurónico en abundancia pero aun no llega a secretarse azúcar, es que en este caso el organismo puede aun oxidar el azúcar hasta la formación de ácido glucurónico, es una oxidación parcial, pero no puede ir más allá y no le es posible por tanto la oxidación completa hasta la formación de anhídrido carbónico.

nico y agua. Por esto se explica la existencia en la orina de las combinaciones de dicho ácido al lado de la dextrosa en la diabetes sacarina y glucosuria alimenticia.

Por lo demás, el ácido glucurónico y sus combinaciones reducen el reactivo Fehling como la glucosa pero desvían el plano de polarización de la luz a la izquierda al revés que la glucosa (dextrosa). En la orina solo se encuentran combinaciones de ácido glucurónico pero podemos dejar dicho ácido puro en libertad hirviéndola durante 1 á 5 minutos ~~previa~~ la adición de escasa cantidad de ácido sulfúrico. Esto es preciso en todos los casos en que se trata de comprobar la presencia del ácido glucurónico.

En mis investigaciones he empleado el reactivo Fehling preparado según la fórmula que dió Pasteur ya que está bien probado es la que mejor se conserva. La alteración de dicho reac-

tivo se puede conocer añadiendo un volumen igual de agua destilada é hirviendo la mezcla en cuyo caso si está alterado aparece reducción (con precipitación de óxido cuproso, rojo), la fórmula de Pasteur no me ha indicado nunca alteración aun después de un año de preparación y sin evitar para nada la acción de la luz. Dicha fórmula es la siguiente:

Se preparan previamente tres soluciones

1ª	{	Sosa cáustica	_____	115' g.
		Potasa cáustica	_____	40' "
		Agua destilada	_____	350' "
2ª	{	ácido tartárico	_____	92' "
		Agua destilada	_____	250' "
3ª	{	Sulfeto cúprico, puro, cristalizado, no eflores-		
		cido, pulverizado gruesamente	_____	34'65"
		Agua destilada	_____	150' "

Viértase la disolución del ácido tartárico, en pequeñas porciones para que la masa se caliente lo menos posible, sobre la de los álcalis; después la cúprica también en pequeñas porciones y agitando para obtener un líquido límpido, y, cuando la mezcla esté a la temperatura ordinaria, añádase agua destilada hasta completar un litro, mezclándolo todo perfectamente.

Siempre he evitado la acción del ácido úrico precipitándolo previamente con la solución de acetato de plomo (con cuyo medio precipito a la par la albúmina^{x si existe}) que tengo en solución. Tómase 50^{cc} de orina y añáda 10^{cc} de la solución siguiente:

Acetato de plomo — 140 g.

Oxido de plomo (litargirio) 100 "

Agua dest. — c.s. para 1 litro.

} se deja en un frasco agitando de cuando en cuando varios días hasta la desaparición del rojo del litargirio.

Después de un cuarto de hora de reposo se le añaden 4 gotas de ácido sulfúrico y completa hasta 100^{cc} por la adición de solución de sulfato só-

Dico al 6%. (que a la vez precipita el exceso de plomo y diluye la orina al 50%). La orina entonces se filtra; queda diluida en su volumen de líquido.

De este modo, evitando los errores debidos al ácido úrico y albúmina, he procedido luego al examen cuantitativo de la glucosa urinaria, previa valoración del Fehling, en este caso, por la glucosa anhidra.

La diabetes glucosúrica es una entidad clínica constituida por síntomas múltiples: glucosuria, poliuria, polidipsia, polifagia, una evolución que conduce al decaimiento orgánico en un tiempo más o menos largo y complicaciones bien definidas. Desde que Th. Willis ha dado la presencia de azúcar en la orina como característica de la diabetes azucarada, numerosos autores han confundido la diabetes y la glucosuria. No obstante es cosa muy distinta la entidad morbosa diabetes de

una simple glucosuria, se conocia la diabetes antes de conocer la glucosuria y una vez conocida esta se han estudiado recientemente una serie de diabetes en que la glucosuria falta (diabetes azotúrica, diabetes forfaturica, diabetes oréalúrica, diabetes simple hidrúrica) así como una serie de glucosurias no diabéticas.

Además Brucke ha demostrado la glucosuria fisiológica cuyo hecho ha sido después bien comprobado por las investigaciones de Bence Jones, Ivanoff, Meissner y Babo, Pavy, Abelous, Worms-Muller y A. Gantier. Efectivamente, puede extraerse de la orina del hombre sano una sustancia que tiene las propiedades reductoras de la glucosa (Brucke) que es destruyible (Bence Jones), fermentescible (Abelous) que produce furfural bajo la influencia del ácido sulfúrico (Udramsky), que precipita por el cloruro de bismuto (Baum, Widencki) y el clorhidrato de fenilhidracina (Schilder) y por último Moritz ha pot-

do preparar con esta substancia una glucosazona de aspecto característico, de forma cristalina y de punto de fusión $204 \pm 205^{\circ}$.

La glucosuria urinaria es pues un hecho constante y el filtro renal no es una barrera infranqueable en estado normal para el azucar contenido en la sangre, y si bien esta glucosuria normal es demasiado débil para ser reconocida por los medios ordinarios, basta no obstante para indicarnos que la glucosuria demostrable no es un hecho anómalo sino simplemente la exageración de un fenómeno fisiológico.

No basta la existencia de glucosuria para diagnosticar diabetes sacarina pues ya hemos indicado que la glucosuria no es más que un síntoma de la tal dolencia, síntoma que se presenta también en otros casos los más diversos. Hay procesos patológicos, absolutamente parecidos a la experimentación fisiológica, los cuales crean bruscamente una glucosuria que cede en pocas ho-

ral, tal es la glucosuria del acceso palúdico, del de epilepsia, de la hernia estrangulada, del ataque de cólera, tal es la glucosuria consecutiva á la anestesia ó á la asfixia, tales son las glucosurias tóxicas del curare, del óxido de carbono, de la florizina, del nitrato de urano, del nitrobenzol, etc. En todos estos casos y muchos otros semejantes á ellos que cada día se van descubriendo es bajo la influencia de un estado morbo agudo como aparece la glucosuria que desaparece con él.

Pero existen glucosurias más importantes y más duraderas que pueden dar lugar á dudas y á la confusión con la diabetes sacarina, los que hacen de la glucosuria el síntoma dominante de la diabetes creen que se trata en estos casos de diabetes intermitentes, de diabetes abortivas, de diabetes decipiens; los que saben que la glucosuria es un hecho normal y no creen que la simple exageración duradera, ni aun

permanente de este hecho baste para crear la diabetes se esfuerzan en comprobar las diferencias que separan estas glucosurias de la diabetes sacarina. En ellas el descubrimiento del azúcar urinario es lo más frecuentemente fortuito, no hay nada que lo anuncie, ni lo haga prever, no hay poliuria, ni polidipsia, ni polifagia, ni antofagia, ni alteración de la salud general más que la que ha causado la exageración de la glucosuria normal.

En estos enfermos el azúcar urinario no tiene importancia por si mismo y unicamente la tiene indirectamente pues denota la existencia de un estado morboso que ha provocado la glucosuria y que asegura su persistencia, desapareciendo con la mayor facilidad ya bajo la influencia del tratamiento ya espontaneamente á medida que mejora la enfermedad que ha provocado su aparición. Entre la diabetes sacarina y las glucosurias no diabéticas no hay más cosa común que la presencia de glu-

cosa urinaria en cantidad anormal.

Proque hace la siguiente división de estas glucosurias atendiendo a su etiología

Glucosurias no diabéticas.	{	glucosuria intermitente de los artríticos.
		glucosurias digestivas.
		glucosurias nerviosas.
		glucosuria puerperal

Glucosuria intermitente de los artríticos: Presenta varios tipos.

1.º Glucosuria artrítica hereditaria de los jóvenes. Manifestación transitoria de la diátesis de pronóstico benigno, que no sobreviene espontáneamente sino en ocasión de un estado morboso que le sirve de causa predisponente y determinante. Es importante no tomarla por diabetes juvenil de la que conocemos la extrema gra-

edad

En todos los casos en que el artrismo predispone a la glucosuria esta no sobreviene si no existe una causa determinante.

2.º Glucosuria gotosa del adulto y del viejo: C. Bernard habia indicado que la gota articular puede ser interrumpida en su evolución por accesos pasajeros de diabetes. Es la diabetes intermitente (Bence Jones), diabetes a recaídas (Marsh)

A veces alterna con otras manifestaciones artríticas (emiséneas, neuralgias, epistaxis, hemorroides, asma, calvicie, lesiones tróficas de las uñas, erupciones pruriginosas, lesiones articulares del reumatismo crónico y arteriosclerosis).

Puede evolucionar hacia la diabetes grasa.

3.º - Glucosuria de los obesos: Verdadera glucosuria alimen-

ticia que desaparece casi instantaneamente ante el régimen y el ejercicio y sin los síntomas de diabetes. La glucosuria aparece después de las comidas y dura 3 ó 4 horas, desaparece por la noche.

Preisa establecer una distinción entre los casos de glucosuria alimenticia en los cuales solo se presenta la glucosuria después del exceso de ingestión de azucar y aquellos en que la glucosuria se presenta después de la ingestión de cantidades considerables de amiláceos. Estos últimos casos se deben a un trastorno mucho más grave ya que la tolerancia para los amiláceos es muy grande probablemente porque su absorción es mucho más lenta. Por tanto, deben considerarse los casos en que la administración abundante de amiláceos provoca la aparición de azucar en la orina como muy próximos a la diabetes sacarina. Conviene reservar solo a los

primeros el nombre glucosuria alimenticia tanto más cuanto que aun en los sanos se presenta traspasando ciertos límites tras la ingestión de azucarados.

Cuando la glucosuria de los obesos evoluciona hacia la diabetes no es hacia la diabetes grasa sino la flaca, sobreviene bruscamente el enflaquecimiento y aparece la caquexia que termina en pocos meses por coma diabético o tisis pulmonar.

4.º Glucosuria azotémica: la azotemia domina la escena y la glucosuria no es más que un síntoma sobreañadido.

Se presenta poliuria, polidipsia, ligera polifagia y algo de enflaquecimiento pero estas manifestaciones son extrañas a la glucosuria pues se presentan antes que ella y no guardan relación de intensidad con la misma, dependen de la cantidad de urea eliminada.

Todas las glucosurias artificiales se diagnostican por el examen de la orina y el del estado general.

A) Examen de la orina. -

Cantidad: es normal á excepción de la glucosuria azotémica

Color: es ambar claro ó amarillo pálido pues no habiendo poliuria no hay razón para la decoloración, ya que no existe la dilución del pigmento.

Transparencia: es perfecta. En algunas ocasiones brillan algunos cristales de ácido úrico ó deja sedimentar arenillas rojas. Pueden dejar sedimentar ácido oxálico.

Acidez: son muy ácidas.

Densidad: no está aumentada y si existe poliuria está disminuida, lo cual es un caracter distintivo de primer orden con la diabetes glucosúrica.

Cantidad de azúcar: es escasa (de 1 à 20 g. generalmente). Por esto no tienen sabor azucarado, no acartonan la ropa y la reacción con el Fehling a veces no se presenta limpia. La cantidad de glucosa eliminada varía de un día al otro y puede desaparecer algunos días, es muy modificable por el régimen y el ejercicio muscular. Generalmente desaparece por la noche, de suerte que si el enfermo orina al acostarse las orinas del amanecer no contienen glucosa (carácter diferencial absoluto para Lecorché)

Urea: algo aumentada.

Leucina y tirosina: son frecuentes.

Fermentación: no se presenta abandonada a sí misma.

B). Síntomas generales.

No hay polakiuria, el artrítico no tiene que levantarse de noche a orinar.

Generalmente es buen comedor pero ya lo era antes de la aparición de la glucosuria.

No existe sed viva.

El estado general es excelente, (no hay enflaquecimiento, ni pérdida de fuerzas, ni lagitud), las funciones genéricas intactas, el reflejo rotuliano se conserva íntegro.

Glucosurias digestivas.

Unas son debidas a alimentación azucarada o feculenta excesiva, otras a trastornos digestivos.

a). Glucosurias por alimentación azucarada o feculenta excesiva: Existe un coeficiente de utilización personal del azúcar el cual es muy elevado en estado de salud, entonces nunca baja del 94% del ingerido.

De todos modos, por débil que sea la cantidad de

azúcar absorbido siempre pasa a la orina una pequeña proporción que está determinada por el coeficiente de utilización. Este azúcar urinario puede ser reconocido con precautivos análisis especiales pero parece que sea puesto en evidencia por los medios usuales tales como el reactivo Fehling es preciso que su cantidad se eleve. El aumento en la cantidad de azúcar ingerido no ha de ser tan grande como se pudiera creer, puesto que el coeficiente de utilización disminuye a medida que se eleva la cantidad de azúcar ingerido.

Además, para que la glucosuria alimenticia se presente en condiciones ordinarias precisa - 1.º Absorción normal a nivel del intestino - 2.º Persistencia de la circulación porta ó un desarrollo suficiente de las venas colaterales. - 3.º Disminución de la aptitud de los tejidos para consumir el azu-

car. - 4º Permeabilidad renal normal. - 5º es favorecida por la alteración de la célula hepática, por pequeño que sea su trastorno.

En cuanto al 3º es due a la variabilidad de la aptitud de los tejidos para fijar el azúcar el lo que constituye el coeficiente de utilización que varía de un individuo a otro y que está disminuido en los artríticos.

b.). Glucosuria alimenticia por trastornos digestivos: Desde luego se ha observado que esta se presenta consecutivamente a cierto régimen alimenticio, sea en unos casos por los trastornos digestivos que origina, sea en otros por las alteraciones hepáticas consecutivas.

Augusto Flint ha visto glucosurias efémeras en personas que abusaban del vino de "champagne". Kratsch-

ner y Strumpell han acusado á la cerveza. Cantani á la cidra. Sauvage habia encontrado el azucar en la orina despues de la ingestión de grandes cantidades de vino claro.

Moritz ha encontrado 1 á 2'50 % de glucosa en la orina de personas que habian hecho durante mucho tiempo uso de pasticerías y Champagne.

Es indudable el hecho de que el abuso prolongado de azucarados produce la superactividad en la función glucogénica pudiendo conducir á la diabetes glucosúrica. C. Bernard ha dicho que obraban por acción irritante sobre el hígado. Cantani que ha hecho sus observaciones en Italia donde las glucosurias son de una extrema frecuencia insiste en el abuso que se hace de los farináceos, pasticería, azucarados y de todos los alimentos y bebidas ricos en azucar. Christie

en Beplán ha observado la frecuencia de la glucosuria, es que en este país la religión, dice, prohíbe el uso de la carne y la alimentación está exclusivamente formada de sacarosa y almidones. Bichhorst ha notado que el azúcar urinario se encuentra frecuentemente en los obreros empleados en las refineries de azúcar. Cantani afirma que los negros empleados en las plantaciones de caña de azúcar son glucosúricos, ellos mismos notan el hecho al ver las moscas dirigirse a sus orinas.

Por otra parte, las enfermedades del aparato digestivo son otra causa de glucosuria. Desde mucho tiempo es conocido el hecho de presentarse la diabetes glucosúrica en el curso de dispepsias gastro-intestinales, más es preciso llegar a Leven (1879) para ver el mecanismo según el cual las viejas dispepsias obran sobre el hígado produciendo su congestión.

debido al transporte al mismo de productos irritantes resultado de estas digestiones defectuosas.

La congestión va acompañada de trastornos funcionales de la célula hepática y el hígado no puede cumplir entonces su papel de regulador en presencia del azúcar.

La dilatación de estómago consecutivamente a la estancación de los alimentos favorece las fermentaciones anormales produciendo la congestión hepática y la glucosuria. Bouchard en 665 dilataciones gástricas ha encontrado el hígado grande dispeptico 240 veces y en estos 240 casos ha encontrado 13 veces glucosurias transitorias, efémeras, paralelas a la congestión hepática, y 60 veces glucosurias persistentes con carácter de diabetes.

La dispepsia en algunos casos es debida al alcoholismo. B. Bernard había visto que experimentalmente se puede pro-

ducir la glucosuria haciendo penetrar con una sonda esofágica alcohol en el duodeno. El hecho de que el alcohol tiene frecuentemente azúcar en su orina es de observación corriente. En la mayor parte de regímenes impuesto desde tiempo a los diabéticos la prohibición del alcohol figura en primera línea. Más el alcohol obra sobre el hígado como consecuencia de los trastornos gastro-intestinales que produce, las glucosurias alcohólicas corresponden por tanto de lleno dentro del grupo de las ocasionadas por trastornos gastro-intestinales.

Glucosurias nerviosas.

C. Bernard en 1849 estableció en un experimento justamente célebre que la fisadura del suelo del 4.^o ventrículo entre las raíces del nervio acústico y las del pneumogástrico hace aparecer el

azúcar en la orina.

Antes que el la existencia de la glucosuria en el curso de enfermedades de los centros nerviosos había sido notada en 1804 por Gregory, en 1812 por J. Franke, en 1828 por Stosch, en 1848 por Read Clanny, más no se establecía la relación de causa á efecto.

Hoy conocemos bien la glucosuria nerviosa, sabemos que está en relación con la hiperglicemia. Esta no depende de defecto en la destrucción de glucosa sino de exceso en la función glucogénica ya que Lepine ha comprobado como el opio y la morfina (moderadores), obtienen éxitos en el tratamiento de la misma.

Puede admitirse en el bulbo, en el suelo del 4.^o ventrículo, un centro frenador de la glucogenia hepática; toda lesión destructora ó inhibitoria de este centro se traducirá por

la hiperactividad de la célula hepática. Se sabe también que existe a nivel de la médula cervical superior cerca de los orígenes del cuarto par cervical, un centro excitador para el hígado; toda lesión irritativa de este segundo centro producirá un efecto análogo a las lesiones destructivas del centro precedente.

El centro excitador es puesto en relación con las células hepáticas por nervios que atravesando las raíces de los 5º, 6º y 7º pares cervicales llegan al gran simpático.

A la par pues que hay un centro de excitación y un centro frenador, hay un nervio excitador (gran simpático) y un nervio moderador (pneumogástrico).

Las glucosurias producidas por lesión nerviosa experimental son transitorias. Sin embargo existen diabetes nerviosas que conducen a la caquexia rápida, admitida la existencia de una secreción interna del páncreas que combinándose a la glucosa la

hace más combustible o que obra directamente como frenadora sobre la célula hepática y colocado como se pretende en el bulbo (suelo del 4.^o ventrículo) el centro excito-secretor del páncreas, nos encontramos con un trastorno en las funciones bulbares capaces de producir la glucosuria por un doble mecanismo, destrucción del centro frenatriz del hígado, y del centro excito-secretor del páncreas, en este caso claro está que la caquexia se presentará rápidamente.

In cuanto a la glucosuria traumática es eminentemente variable de un día al otro y hasta según las horas del día sin ser influenciada por las comidas ni el régimen. Se atenua notablemente por los opiáceos, la antipirina y la valeriana. Su duración varía de 15 días a 2 meses y jamás se transforma en diabetes traumática. La diabetes traumática cuando se presenta lo hace desde el primer momento con sus caracteres propios.

Glucosuria puerperal.

En el embarazo es frecuente la glucosuria y lo es especialmente al fin del mismo. Mas, es después del parto y al principio de la lactancia cuando la glucosuria tiene su máximo de frecuencia y de intensidad. Blot que la ha encontrado en todos los casos la cree en relación directa con la abundancia de la secreción láctea y estima que la riqueza en azúcar de la secreción urinaria puede servir para apreciar las buenas condiciones de una nodriza.

Mac Caun y Turner (1400 casos), admiten que en ella hay eliminación a la vez de lactosa y de glucosa y que la cantidad media es de 3.50 %.

Blot, Sinety y Garnier creen que esta glucosuria, patogenicamente, es debida al hígado gravemente fisiológico del embarazo.

Esta glucosuria no es una diabetes glucosúrica, de la que se diferencia por su evolución transitoria, su benignidad extrema, es un síntoma de buena salud en la nodriza pues desaparece si sobreviene una enfermedad intercurrente para reaparecer con su curación. No hay poluria, ni polidipsia, ni polifagia y si estos síntomas aparecen en el curso de una glucosuria puerperal es preciso pensar en una diabetes que estalla durante la lactancia.

Patogenia de la glucosuria:

Los órganos y en particular los músculos y el hígado sustraen de la sangre la glucosa para consumir parte de ella y almacenar la otra parte en forma de glucógeno. El hígado á su vez hidroliza el glucógeno transformándolo en glucosa que pasa á la sangre para subvenir á las necesidades.

En el hombre sano la sangre contiene un 1'25 á 1'50 g. de glucosa por mil. En cuanto entra en la circulación una cantidad de azúcar considerable de suerte que la cantidad que existe en la sangre aumenta, porque el hígado no tiene tiempo de almacenarlo ni los músculos de almacenarlo ni de consumirlo, los riñones se encargan de eliminarlo y la orina contiene entonces grandes cantidades de glucosa en vez de los mínimos indicios que contiene en estado normal. En los individuos sanos esto no puede ocurrir más que cuando en un corto espacio de tiempo ingresan en la sangre grandes cantidades de azúcar procedentes del tubo gastro-intestinal; ha de tratarse por tanto de una "insuficiencia hepática relativa" ya que los hidratos de carbono pasan siempre á través del hígado á donde son conducidos por la vena porta.

Existe por tanto en el individuo sano una glucos-

suria alimenticia, pero esta unicamente sobreviene si absorbe grandes cantidades de azucar, bien sea debida a que la aptitud del higado para retener el azucar que le llega del intestino tiene sus límites o bien porque cuando la cantidad de azucar existente en el intestino es muy crecida parte de él pasa a los vasos linfáticos y entonces claro está que llega a la circulación general y por esta a los riñones sin tener que atravesar el higado.

Esta hiperглиcemia y glucosuria alimenticia aparece con muy diversa facilidad según los individuos. No debe sorprendernos que aparezca más facilmente cuando el sujeto está en ayunas que cuando el azucar encuentra el estómago lleno puesto que en el primer caso la absorción es mucho más rápida.

En tales casos, según Noorden, los límites de asimilación, es decir, las cantidades de azucar que han de ingerirse para provocar en un individuo sano el paso de acu-

car á la orina son; de lactosa más de 120 g., de sacarosa más de 150 g., de levulosa más de 150 g., de glucosa idem, esto realizando la ingestión en ayunas pues si el estómago está lleno las cantidades han de ser mayores. La reacción del azucar en la orina se hace positiva al cabo de los $\frac{3}{4}$ de hora á 1 hora, dura de 1 á 3 horas, eliminándose un 2% á un 3% del azucar ingerido. No está demostrado que los hombres que eliminan con facilidad azucar despues de ingerirle estén más predispuestos á contraer una diabetes.

En los grandes bebedores de cerveza es frecuente que la orina ^{contenga} muy pequeñas cantidades de azucar aunque no se les haga ingerir dicha substancia en gran abundancia. Parece que el fenómeno debe imputarse al alcohol ó á una manera especial de portarse de la maltosa que la cerveza contiene.

La lactosuria se observa no solo despues de la in-

gestión de grandes cantidades de lactosa sino también espontáneamente en las mujeres que crían, sobre todo cuando por cualquier motivo sobreviene una estancación de la leche en la glándula mamaria. En estas circunstancias la lactosa pasa a la sangre y a la orina sin duda favorecida la eliminación por circunstancias especiales, análogas a las que influyen en los bebedores de cerveza, porque también en estas mujeres las cantidades absorbidas son mucho más pequeñas de las que se requieren para determinar la glucosuria alimenticia en otros individuos.

En las afecciones hepáticas si no son generalizadas a todas las células no pasa fácilmente el azúcar a la orina.

Pero existen además otras glucosurias. En circunstancias las más diversas vemos que el azúcar se escapa del organismo a través de los riñones sin que en el intestino se absorban cantidades de tal sustancia ostensiblemente mayores que en estado nor-

mal. Cuando esto ocurre no es lógico aceptar sin más ni más que la causa de la glucosuria estriba en una disminución en el consumo del azúcar ya que sabemos que la cantidad de dicho cuerpo que pasa a la sangre se regula según las necesidades de los órganos. Si estos necesitan poco azúcar la circulación les lleva poco y entonces este no se acumula en la sangre, ni tiene porqué. De modo que aunque los misántros consuman menos azúcar del corriente esto no basta para producir glucosuria. Es preciso admitir que además hay alteración hepática que no retiene el azúcar o que el hígado u otro órgano lo vierten en la sangre en exceso, pero siempre en este caso la glucosuria sería consecuencia de la hiperglicemia.

Abás, la hiperglicemia no es tampoco hecho indispensable para la glucosuria. En efecto, Mering nos ha dado a conocer en la florizina un glucósido cuya ingestión provoca glucosuria sin que aumente la tasa del azúcar contenido en la sangre,

por el contrario disminuye. Se admite que la razón de esta glucosuria hay que buscarla en las células renales que intoxicadas por la floritoxina pierden la facultad de retener el azúcar de la sangre. Verdad es que la floritoxina contiene un 40 % de azúcar pero como que gran parte de ella se elimina inalterada y que en la orina se encuentra mucho más azúcar del que puede extraerse del glucósido ingerido, hay que considerar que la floritoxina aporta al organismo cantidades considerables de glucosa. Dicha glucosa no procede necesariamente del hígado puesto que después de extirpado aun la floritoxina produce glucosuria, y es seguro que procede del organismo y no de los alimentos pues se elimina aunque el animal se halle en estado de inanición. Pero desde luego desaparece el glucógeno del hígado y quizá la disminución del azúcar de la sangre sea la causa de ello. Como quiera que la intoxicación floritoxínica vá acompañada de albuminosis exage-

rada y llega a provocar el síndrome de la diabetes pancreática, de aquí el que se admita que la albúmina que se destruye es sustancia madre de la glucosa eliminada por el organismo.

En cambio la hiperglicemia es el hecho esencial é inicial en muchas otras formas de glucosuria transitoria tales como la que se presenta en diversas intoxicaciones (morfina, curare) en el curso de algunas infecciones o después de contusiones, traumatismos, afecciones generales y locales del sistema nervioso (especialmente cuando interesan el suelo del H.^o ventrículo), así como la que se observa después de gran número de intoxicaciones experimentales. Casi siempre cesan en el espacio de horas.

En cuanto a la diabetes sacarina es una enfermedad enigmática en la que sin que intervenga ninguna de las causas mencionadas la orina arrastra glucosa de una ma-

nera intermitente pero repetida, o permanentemente. La ausencia de las causas de glucosuria estudiadas permite una distinción entre la diabetes y las glucosurias no diabéticas pero tal distinción es prácticamente muchas veces difícilísima porque alguna de estas glucosurias se convierten sin límites precisos en diabetes sacarina en la cual la glucosuria es también consecuencia de la hiperglicemia.

Por lo que respecta a la diabetes existen dos tipos distintos que prácticamente se denominan leve y grave. Existen diabéticos en los que el estado patológico cesa, en cierto modo, en cuanto se reduce la ingestión de hidratos de carbono, hasta quedar por debajo del límite de asimilación de aquel individuo, pero cuando los enfermos traspasan este límite se asimila una gran cantidad de hidrocarbonados, una cantidad mayor, ^{x de la asimilada corrientemente} y bien entonces una parte se elimina por la orina. De

aquí que algunos diabéticos pueden todavía aprovechar cantidades mayores o menores de féculas o de azúcar al paso que en otros diabéticos la glucosuria únicamente desaparece cuando se excluyen por completo de su alimentación los hidratos de carbono, de suerte que si quieren impedir su glucosuria estos enfermos no deben alimentarse más que de albúmina y grasa, es todavía una forma leve. La nota característica de la forma leve de la diabetes sacarina es que la orina deja con seguridad de contener azúcar en cuanto se suprimen de la ración alimenticia los hidratos de carbono.

Otros diabéticos, aunque no se alimenten más que de carne, eliminan glucosa, es la forma grave. En ella la cantidad de hidratos de carbono eliminada es mayor que la contenida en las carnes de que se alimentan, es más, la orina no está exenta de glucosa, ni aun en la inanición.

Respecto a la frecuente presencia de albúmina en la orina de los diabéticos hemos de decir que las relaciones de la diabetes con la albuminuria no son muy claras. Es relativamente raro que la albuminuria de los diabéticos reconozca por causa la existencia de una nefritis, en la inmensa mayoría de los casos no se encuentra en los riñones nada más que la infiltración glucosémica de los epitelios, es la única lesión, más esta infiltración no se encuentra más que en los últimos periodos de la enfermedad y no tiene relación ninguna con la albuminuria. Los cuerpos avasestrados, por la orina diabética, de naturaleza albuminoides, son los mismos del suero de la sangre, de suerte que no se encuentran modificaciones en su naturaleza que hagan suponer que sea su propia constitución la causa de que abandonen la sangre. Naunyn y Noorden demuestran que el régimen antidiabético no influye en la producción de albuminuria.

En cuanto á la cantidad de orina es exagerada en la diabetes, hasta llegar á 15 litros y aun más en las 24 horas.

Indudablemente que esta poliuria depende de la tasa exagerada de azúcar en la sangre pues cuando por una alimentación adecuada se consigue rebajar la cifra de glucosa eliminada en las 24 horas, disminuye también siempre la poliuria. Se ha explicado diciendo que la hiperglicemia y por tanto la impregnación glucósica de ciertos tejidos ha de despertar una sensación de sed exagerada y al satisfacerla ha de producir poliuria. Más no existe un paralelismo preciso entre la sensación de sed y la poliuria.

En la diabetes, no obstante, existe un largo periodo que precede á la glucosuria y en el que la clínica registra ciertos síntomas, la aptitud para el trabajo es menor, las digestiones más laboriosas, el sueño menos reparador, menos regular, la actividad glucolítica va disminuyendo, tales síntomas son sin

embargo imputables a la sobrecarga de glucosa en la sangre y en las células del organismo. Para que la glucosuria aparezca precisa que la sangre contenga más de 3 % de glucosa en vez de 1'25 a 1'50 % que corresponde a su estado normal. Cabe pues que el organismo tenga un exceso de azúcar en la sangre y tejidos, que este se revele por ciertos síntomas, que, en una palabra, la diabetes esté en evolución sin que la glucosuria se presente. Resulta de ello que la diabetes no debe definirse por la presencia de azúcar en la orina sino diciendo, como lo hace Balthazard, que es una enfermedad crónica caracterizada por la sobrecarga en glucosa de los humores y de los tejidos del organismo.

Cuando Cl. Bernard demostró que el hígado retiene el azúcar que le llega por la vena porta y lo abandona a la sangre según las necesidades se consideró a la diabetes sa-

carina como enfermedad originada por alteración del hígado el cual determinaba la formación de azúcar en cantidad exagerada, sea á expensas de los hidratos de carbono alimenticios, sea á expensas de la albumina ó de la grasa.

Más, actualmente se sabe que la función glucogénica no es exclusiva del hígado, se observa en todas las células normales del organismo y especialmente en las fibras musculares y también en las células patológicas habiéndolo demostrado Brault en las células cancerosas.

Además, actualmente sabemos (Bouchard) que la diabetes resulta principalmente no de la exagerada producción de azúcar, más de la ineptitud de los tejidos para destruirle, para aprovecharle. Efectivamente, la medida de la actividad glucolítica prueba que en el diabético se halla muy disminuida. Además un sencillo cálculo nos demostrará que no puede ser de otra manera:

Sabido es que el hombre adulto destruye 400 g. de azúcar procedente de hidratos de carbono, albúmina y grasa, pero todavía puede destruir 250 g. más de azúcar agregado a los alimentos, resultando un total de 650 g. de azúcar destruido en las 24 horas por el individuo sano de peso normal, sin que aparezca en la orina.

Supongamos un diabético a régimen exclusivamente sacaro-
adiposo y que elimine todavía 50 g. de azúcar en las 24 horas. Si su actividad glucolítica fuese normal, antes de ~~destruir~~ estos 50 g. de azúcar habría destruido los 650 resultando un total de 700 g. en 24 horas, los cuales debían proceder de las carnes y grasas.

Esas 700 g. de glucosa procederían de la albúmina precisaría la destrucción de 1300 g. de este o sea 6 Kg. de masa muscular en las 24 horas, cosa que no requiere ni acrobacia ni esfuerzos ya que la consumición sería enorme en pocos días, aparte de

que la destrucción de 1300 g. de albúmina obligaría a eliminar 350 g. de urea en las 24 horas.

Si los 450 g. de azúcar supuesto consumido procedieran de la ~~grasa~~ ^{grasa} precisaría la destrucción de 440 g. de esta, es decir 4 veces más de la que ordinariamente ingiere el enfermo, si los consumiera de sus tejidos precisaría una autofagia enorme.

Por esto ha dicho Bouchard, «admitir que en los diabéticos los tejidos conservan su aptitud normal para destruir el azúcar supone necesariamente o una polifagia que supera a toda imaginación o una autofagia inverosímil».

Hoy estamos seguros de ello pues la actividad glucolítica puede medirse.

El hombre de 40 años puede quemar en 24 horas 62'20 g. de glucosa por Kg. de albúmina fija. Normalmente el individuo no dispone de tanta glucosa, sino únicamente de 34'60 g. por Kg. de al-

albúmina fija, de suerte que para que la glucosuria aparezca espontáneamente en un individuo alimentado normalmente es preciso; no que no pueda destruir los 62'20 g. sino ni aun los 34'60 g. de glucosa por Kg. de albúmina fija que son los de que dispone normalmente.

De modo que la actividad glucolítica que es el cociente de la división de la cantidad de glucosa que puede destruir el individuo examinado, por Kg. de albúmina fija, por la que destruye el sujeto normal (62'20 g.) será la unidad para el sujeto sano

$$\frac{62'20}{62'20} = 1.$$

más puede ser menor sin que aparezca la glucosuria, esta solo se presenta cuando la actividad glucolítica es inferior a

$$\frac{34'60}{62'20}$$

Para medir la actividad glucolítica Bouchard emplea un

procedimiento que le sirve lo mismo para los individuos glucosúricos que para los no glucosúricos. El individuo a las 4 de la mañana vacía su vejiga urinaria y bebe una infusión aromática adicionada de 100 g. de azucar de caña, después el individuo permanece en la cama y se recoge su orina hasta el mediodía (si las orinas recogidas de esta noche no continúan azucar se repetirá la experiencia dando 200 g. de sacarosa, en vez de los 100 g.)

En la orina recogida se dosifica el nitrógeno total y el azucar.

Multiplicando el peso de nitrógeno eliminado, por 3'76, se obtiene la cantidad de azucar formado á expensas de la albúmina, que llamaremos = S. (en gramos).

Si añadimos á S. la cantidad de azucar ingerido, es decir 100, tendremos

$S + 100 =$ cantidad de azucar ingresado en el orga-

nismo desde las 7 hasta las 12.

Si averiguamos la cantidad de azúcar eliminado por la orina = s , tendremos

$S + 100 - s$ = cantidad de azúcar destruido en 5 horas (de 7 a 12) por el organismo.

Si dividimos por el número de Kg. de albúmina viva = A , tendremos:

$\frac{S + 100 - s}{A}$ = cantidad de azúcar destruido en 5 horas por 1 Kg. de albúmina viva.

y si queremos saber la cantidad destruida en 24 horas tendremos:

$$\frac{S + 100 - s}{A} : 5 = \varphi : 24$$

$$v = \frac{\frac{S + 100 - s}{A} \times 24}{5}$$

con lo cual sabremos fácilmente la actividad glucolítica partiendo por la cantidad de azúcar que destruye el Kg. de albúmina viva normal en igualdad de tiempo (24 horas) que sabemos es 62'20 g.

$$\text{Actividad glucolítica} = \frac{\left(\frac{S + 100 - s}{A} \times 24 \right)}{5}$$

62'20

No estudio las diversas formas de diabetes, ello constituiría un capítulo puramente clínico, todas coinciden patogénicamente, todas son debidas a la gran disminución de la actividad glucolítica,

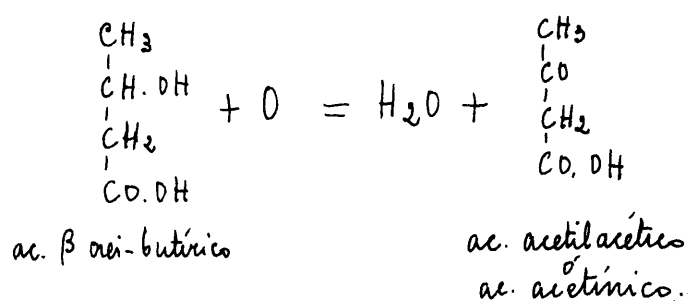
debida en todas ellas á mecanismo patógeno distinto.

Valor de la acetonuria en la diabetes sacarina. Mecanismo de su producción.

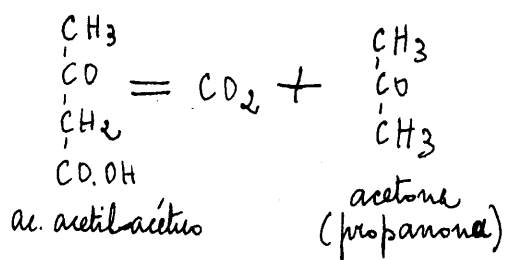
La producción de ácido β oxibutírico en los diabéticos no es un hecho raro, fácilmente alcanza su producción la cantidad de 90 g. en las 24 horas, de modo que se produce en abundancia. Dicho ácido se encuentra en la sangre de los diabéticos en que se produce, y en aquellos que se defecan se elimina por la orina en forma de acetona.

La diabetes impone pérdida del combustible glucosa y cansancio del riñón, tales son los hechos inmediatos, pero como quiera que en ellos la sangre, por efecto de la hiperglicemia, se convierte en líquidos hipertónicos, sustrae agua á las células y

viene entonces una perturbación completa en su quimismo produciéndose el ácido β oxo-butírico. Dicho ácido se oxida en los diabéticos que se defienden, eliminándose por la orina en forma de acetona



más, como en todos los cuerpos de cadena compleja se desprende fácilmente el grupo CO_2 del carbonilo, ($\text{CO} \cdot \text{OH}$), tenemos:



El papel biológico de tales cuerpos ha sido erróneamente interpretado. A la acetona se le atribuyó el coma diabético llamado también acetónico a causa del error patogénico.

Durante el coma se elimina acetona por vía urinaria frecuentemente, reconocible químicamente y aun por el olor especial que tales orinas despiden. Pero si el papel tóxico fuera debido a la acetona se necesitarían más de 500 g. de esta substancia para producir el coma, es más, se ha observado que precisamente en el momento del coma desaparece la acetona de la orina y que cuando el coma cesa viene una gran crisis acetémica.

Es que precisamente la formación de acetona es un medio de defensa del organismo. Efectivamente, la acetona es un líquido volátil y miscible al agua, condiciones las más adecuadas para su eliminación, además es cuerpo neutro y poco tóxico. El organismo para eliminar los cuerpos tóxicos (ácido β -oxi-butírico,

ácido acetacético, etc) se vale de su conversión en acetona que reúne la ventaja de momento de casi no ser tóxica y la de eliminarse luego fácilmente.

La patogenia del coma diabético debe atribuirse hoy a que los ácidos β oxibutírico y acetacético dan acidosis en los líquidos orgánicos (sangre principalmente) y tejidos. Como quiera que las oxidaciones del organismo necesitan para desarrollar su acción la normal alcalinidad del medio, y precisamente en cierto grado, a lo cual son muy sensibles, (como todo fermento) y la buena respiración química está en las oxidaciones, resulta que si estos no pueden obrar se presenta el coma por falta de oxígeno, ya que el tejido nervioso es el más sensible a la acción de este elemento.

Vemos pues que el coma diabético no es debido a la acción de determinado cuerpo sobre el sistema nervioso sino a la disminución de las oxidaciones en el mismo.

La intoxicación ácida privando las oxidaciones, la respiración íntima del sistema nervioso es pues la causa del coma diabético y seguramente también de los estados que se observan en la carcinosis y en las dispepsias gastro-intestinales originados por alteración del sistema nervioso en los que se observa que los enfermos pierden el conocimiento, están soporosos, su temperatura desciende, sus movimientos respiratorios se hacen profundos, amplos y frecuentes y siempre se acelera la actividad cardíaca. Tal es el síndrome de los comas diabéticos, carcinomatoso y enterógeno.

A la producción por el organismo de ácido β oxi-butírico contribuye en gran manera el régimen preferente o exclusivamente sacro-adiposo a que se somete a los diabéticos. Pues aparte de la hiperglicemia que deshidrata a las células, alterando su quimismo, y puede así ser causa de producción de ácido β oxi-butírico, nos encontramos con que un régimen sacro-adiposo contribuye a la

producción de este cuerpo.

Es que el ácido β oxibutírico procede de los ácidos grasos y de los amino-ácidos, así la butil-amina o ácido aminovaleriánico si desprende el CO_2H (carboxilo) queda de 4 términos y esto es muy corriente en los ácidos de fórmula elevada (que desprendan el CO_2 de n carboxilo). El ácido esteárico y el oleico, que forman las grasas son de 18 átomos de carbono, en cambio el β oxibutírico es de cuatro pero se ha observado que los de fórmula más elevada son los que más predisponen a la formación de ácido β oxibutírico y es que cada molécula de 18 átomos de carbono que ingerimos se puede doblar dando origen a 4 moléculas de 4 átomos de carbono como es el ácido β oxibutírico. Esto nos indica la importancia del régimen alimenticio en las enfermedades, es un estudio que le queda por hacer a la medicina.

En pró de lo que acabamos de indicar se hallan

los datos de la experiencia que nos indican que el coma diabético se origina por el excesivo rigor del régimen sacro-adiposo, que mejora mitigando el régimen, (permitiendo hidrocarbonados), y que se trata con las inyecciones intravenosas de bicarbonato sódico que combaten la acidosis, sin embargo el éxito dudoso de tales inyecciones prueba que contribuyen al mismo otros venenos que junto con el ácido β oxibutírico se originan con la alteración del quimismo celular.

Quedamos pues en que la acetona no es tóxica, ni es la productora del coma diabético, más la acetonuria tiene no obstante valor clínico por lo que indica.

Conclusiones

1ª Las leyes á que obedece la secreción urinaria dan gran valor á las modificaciones químicas de la orina como ep-

presión de las modificaciones químicas orgánicas.

2.^o - La existencia de cuerpos anormales en la composición de la orina tiene un valor diagnóstico indudable.

3.^o - El valor diagnóstico de los cambios cuantitativos de los componentes normales de la orina, es escaso, debido a la importancia de las variaciones fisiológicas. Según el proceder corriente las variaciones pequeñas carecen de valor diagnóstico.

4.^o - Su valor diagnóstico se acrecería notablemente evitando las causas fisiológicas de variación o descontando su acción si esta es bien marcada.

5.^o - La circunstancia fisiológica que más influye en la secreción urinaria es la alimentación. Conviene reglamentarla antes de proceder a determinación ninguna de esta especie.

6.^o - El valor diagnóstico llegaría al máximo si

se determinase siempre la cantidad de cada cuerpo eliminado en la unidad de tiempo (24 horas) por la unidad de peso (Kg. de albúmina viva), según el proceder que indico.

7.^a - No es necesario tener en cuenta la eliminación por otras vías, pues en lo fisiológico hay una relación constante para cada cuerpo entre su eliminación urinaria y su eliminación total y en lo patológico de las vías eliminadoras renales hay supleencias que exageran las diferencias de eliminación por esta vía.

8.^a - La eliminación púrica urinaria total es muy variable en estado fisiológico; oscila entonces entre 0.20 g. á 0.80 g. en 24 horas, de los cuales un 90% es ácido úrico. Una alimentación animal aumenta la cantidad de ácido úrico eliminado; una alimentación vegetal la disminuye.

9.^a - El depósito de ácido úrico que se presenta por enfriamiento en las orinas de los gotosos obedece á la hiperacidez uri-

varia por aumento de los fosfatos ácidos. No supone necesariamente aumento en la eliminación de ácido úrico.

10^a— El ácido úrico tiene en el organismo un doble origen: exógeno y endógeno. El exógeno duplica al endógeno convenientemente.

11^a.— El origen exógeno de ácido úrico y purinas urina-rias es debido a los núcleos purínicos que ingerimos (caféina, teobromina, b.) y a los proteidos de la alimentación.

12^a— El origen endógeno de ácido úrico y purinas urina-rias se comprende naturalmente por la desasimilación necesaria que sufre custodidamente todo organismo celular.

13^a— En el momento del ataque de gota el ácido úrico eliminado en 24 horas se halla aumentado. Después de él va disminuyendo lentamente hasta llegar a la normal.

14^a— En los días que preceden al acceso de gota (1 a 3 días) la eliminación de ácido úrico disminuye al máximo.

15^a La glucosuria no es más que un síntoma de diabetes sacarina. Existen diabetes sin glucosuria y glucosurias no diabéticas.

16^a La orina normal contiene glucosa en cantidad tan pequeña que no se acusa al reactivo Fehling: Sus indicaciones señalan la anormalidad.

17^a La glucosuria demostrable es exageración de un hecho fisiológico.

18^a Las combinaciones del ácido glucurónico reducen el Fehling.

La eliminación abundante está relacionada con la glucosuria alimenticia y diabetes sacarina.

19^a La actividad glucolítica está siempre disminuida en el diabético.

20^a La presencia del ácido β oxibutírico en la orina de los diabéticos se debe, cuando existe, a la hipertonia de la sangre que produce perturbación celular. Se elimina en forma de acetona en los diabéticos que se defienden.

21^a La producción de acetona no es la causa del coma diabético. Es un medio de defensa orgánica.

Madrid 30 Marzo 1910.

Estanislao Cabanes
Baroja.



Admirable
Antonio Gue F. Oliva

Verificas el depósito y por calificación
Subscritiente

Madrid 18 de Junio de 1910

~~Antonio Gue~~

Dr. D. D. D.
D. D. D.

Federico Oliva

Manuel

J. A. D. D.